

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1924-1925 N° 66

ÉTUDES SUR LES STREPTOCOQUES HÉMOLYTIQUES PATHOGÈNES POUR L'HOMME

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 23 Janvier 1925

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Paul SÉDALLIAN

Interne des Hôpitaux de Lyon

Chef de Laboratoire à l'Institut Bactériologique

Préparateur à la Faculté de Médecine

né à LUSSAN (Gard) le 5 Septembre 1894



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1925

**ÉTUDES SUR LES STREPTOCOQUES HÉMOLYTIQUES
PATHOGÈNES POUR L'HOMME**

ÉTUDES SUR LES STREPTOCOQUES HÉMOLYTIQUES PATHOGÈNES POUR L'HOMME

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON
et soutenue publiquement le 23 Janvier 1925

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Paul SÉDALLIAN

Interne des Hôpitaux de Lyon

Chef de Laboratoire à l'Institut Bactériologique

Préparateur à la Faculté de Médecine

né à LUSSAN (Gard) le 5 Septembre 1894



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1925

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. H. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE,
TESTUT, FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD. ROQUE.
Cliniques chirurgicales	TIXIER. BERARD. COMMANDEUR. ROLLET. NICOLAS. LEPINE (J.). X...
Clinique obstétricale et Accouchements.....	VILLARD.
Clinique ophtalmologique	LANNOIS.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	ROCHET.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	NOVE-JOSSERAND.
Clinique des maladies des enfants.....	CLUZET.
Clinique des maladies des femmes.....	MOREL.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	HUGOUNENQ.
Clinique des maladies des voies urinales.....	BRETIN.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	GUIART.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	LATARJET.
Chimie biologique et médicale.....	POLICARD.
Chimie organique et Toxicologie.....	DOYON.
Matière médicale et Botanique.....	COLLET.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOURIQUAND.
Anatomie	PAVIOT.
Histologie	ARLOING (F.).
Physiologie	Etienne MARTIN.
Pathologie interne	COURMONT (P.).
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	PIC.
Anatomie pathologique	X.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	
Médecine légale	
Hygiène	
Thérapeutique, Hydologie et Climatologie.....	
Pharmacologie	

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS.
— — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— — Chimie minérale	BARRAL.
— — Urologie	GAYET.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. PATEL.
Orthopédie	LAROYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN.
Chirurgie expérimentale	X.
Stomatologie	TELLIER.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER.	COTTE.	CORDIER (V.).	MAZEL.
THEVENOT (Léon)	DUROUX.	ROUBIER.	SANTY.
GARIN.	TRILLAT.	FAVRE.	DUNET.
SAVY.	SARVONAT.	BONNET.	CHALIER (André).
FROMENT.	FLORENCE (G.).	RHENTER.	CHALIER (Joseph).
THEVENOT (Lucien).	ROCHAIX.	LEULIER.	NOEL.
PIERY.			CORDIER (Pierre).

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. COURMONT, président ; ROQUE, assesseur ;

MOURIQUAND et RHENTER, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

PUBLICATIONS ANTÉRIEURES

Classification sérologique des streptocoques hémolytiques (avec M. Paul Durand). *C. R. Soc. de Biologie*, 24 mars 1923, N° 11, page 792.

Streptocoques et infection puerpérale (avec M. Paul Durand). *C. R. Soc. de Biologie*, 24 mars 1923, N° 11, page 791.

Note sur l'étiologie de l'infection puerpérale (avec MM. Voron et Durand). *Bulletin Société d'Obstétrique et de Gynécologie*, 1923, page 307.

Culture du streptocoque dans les milieux à l'arbutine. *C. R. Soc de Biologie*, 1924.

Autovaccination de l'infection puerpérale (avec M. Voron). Société d'Obstétrique de Lyon du 13 novembre 1922. *Lyon Médical*, 1923, page 129.

Contribution à l'étude de la vaccinothérapie de l'infection puerpérale (avec MM. Voron et Michon). *Lyon Chirurgical*, 1922.

Les streptocoques hémolytiques et leur classification (à paraître, en collaboration avec M. Paul Durand, dans les *Annales de l'Institut Pasteur de Tunis*).

Les myélites expérimentales à streptocoque (à paraître en collaboration avec M. Jean Dechaume).

Sur une forme à évolution rapide d'endocardite infectieuse à streptocoque viridans (avec MM. Cade et Ravaut). *Lyon Médical*, 1923, page 773.

- Unicité de la toxine diphtérique (avec M. Paul Durand). *C. R. Soc. Biologie*, 23 mars 1923, N° 11, page 790.
- Prophylaxie de la rougeole par le sérum de convalescent (avec M. Bertoye). *C. S. Soc. Biologie*. — (Avec MM. Weill et Bertoye. Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon, 4 déc. 1923, *Lyon Médical*, 1923, p. 467.
- Note sur l'étiologie de la fièvre de Malte (avec M. Jean). *C. R. Soc. Biol.*, 1924.
- Sclérose en plaques et réaction du benjoin colloïdal (avec M. Froment). Réunion neurologique, Paris, 31 mai 1924, *Revue Neurologique*, 1924, p. 775.
- L'action curative de la sérothérapie dans le tétanos. Action conjuguée du chlorure de calcium intraveineux (avec M. Morenas), *Lyon Médical*, 30 nov. 1924, p. 693.
- Rhumatisme et diarrhée chronique due au bacille de Shiga et traités par la vaccinothérapie (avec MM. Roque et Paliard). Société Méd. des Hôpitaux de Lyon, 17 juin 1924, *Lyon Médical*, 1924, p. 602.
- Encéphalite aiguë hémorragique (avec M. Lépine). Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 20 mars 1923, *Lyon Médical*, p. 703.
- L'encéphalite tuberculeuse (avec M. Dechaume). *Revue de Médecine*, 1924, N° I, page 5.
- Encéphalite épidémique et syndrome hémorragique (avec M. Dechaume). *Journal de Médecine de Lyon*, 20 juin 1924,
- Syndrome de paraplégie à type polynévritique survenu à la suite d'un épisode encéphalitique (avec MM. Froment et Ravaut). Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 2 déc. 1924.
- Paralysie du trapèze et du diaphragme, séquelle de poliomyélite antérieure (avec M. Froment). Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon, 19 février 1924.
- Epilepsie et fonction ovarienne (avec MM. Rebattu et Molon). Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 27 juin 1922. *Lyon Médical*, p. 1028.

- A propos de l'épilepsie (avec MM. Rebattu et Mollon). *Journal de Médecine de Lyon*, 1923, p. 399.
- Troubles respiratoires chez un amputé (avec M. Lépine). Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 20 février 1923. *Lyon Médical*, p. 650.
- Paralysie dipyhtérique à localisation rare (avec M. Lépine). Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 24 avril 1923. *Lyon Médical*, 1923, p. 837.
- Arthropathie tabétique et perturbation du système sympathique (avec MM. Froment et Exaltier). Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, *Lyon Chirurgical*, 1924, p. 183.
- Coma diabétique traité par l'insuline (avec MM. Froment et Chambon). Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 18 déc. 1924, *Lyon Médical*, 1924, p. 723.
- Sur un cas de méningoblastome (avec MM. Rebattu et Dechaume). Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 13 mai 1924. *Lyon Médical* 1924, p. 490.
- La teinture de jusquiame et l'hyoscine dans la maladie de Parkinson (avec MM. Rebattu et Mollon). Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 7 mars 1922, *Lyon Médical*, 1922, p. 592.
- Un cas de chorée chez le vieillard (avec M. Rebattu). Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 21 mars 1922, *Lyon Médical*, 1922, p. 684.
- L'épreuve de Lichteim-Déjerine et la prétendue intégrité du souvenir des mots dans l'aphasie motrice pure (avec M. Froment). Congrès des aliénistes et des neurologistes de langue française, Bruxelles, 1924. *Revue Neurologique*, oct. 1924, p. 381.
- Importance de la radiographie instantanée dans le diagnostic des états pulmonaires aigus tuberculeux de l'enfant (avec M. Mouriquand). Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 2 déc. 1924.
- Spina bifida occulta et énurésis (avec MM. Mouriquand et Chassard). Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 25 déc. 1924 et 9 déc. 1924.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

En gage de profonde affection et de
gratitude émue.

*A M. le Professeur Paul Courmont, à M. le Professeur
Roque, à M. le Docteur Voron, à M. le Docteur
Paul Durand et à nos Maîtres dans les Hôpitaux
de Lyon.*

AVANT - PROPOS

Quoiqu'il soit rédigé sous la forme d'une revue générale, ce travail a été écrit, surtout pour exposer les recherches effectuées depuis 1921 à l'Institut bactériologique de Lyon dans le service des sérums que notre Maître, M. le Professeur Paul Courmont, nous a fait le grand honneur de nous confier. Ces recherches, qui étaient destinées à établir une classification sérologique des streptocoques et à être ainsi un corollaire aux travaux de Jules Courmont sur le sérum antistreptococcique, ont été entreprises en collaboration avec M. Paul Durand, notre prédécesseur dans le service des sérums. Elles ont été continuées, car, en même temps que se complétait la classification projetée, des notions nouvelles sur l'épidémiologie des streptococcies et sur les streptococcies elles-mêmes, se déduisaient de nos expériences et de la confrontation de leurs résultats avec les observations recueillies. La plupart de ces observations et les souches qui s'y rapportent ont été prises dans le service de M. le Docteur Voron, dont nous avons eu l'honneur d'être l'interne, à l'infirmerie de la Charité.

Le grand nombre de documents que nous avons été obligé de consulter, ainsi que la difficulté des problèmes qu'ils soulèvent, seront notre excuse aux imperfections de ce travail.

Au reste, il n'a peut-être pas d'autre but, que d'être un hommage de très sincère reconnaissance présenté à nos maîtres dans les hôpitaux et les laboratoires de Lyon.

M. le Professeur Roque, dont nous avons eu l'honneur d'être l'interne, a eu pour nous trop de bienveillance en nous confiant la mission d'être son préparateur à la clinique médicale. En lui exprimant notre fierté d'être son élève, nous tenons à l'assurer de notre gratitude et de notre dévouement.

M. le Professeur Paul Courmont a été notre maître, presque depuis le début de nos études. Il nous a toujours accueilli avec sollicitude dans son service et dans ses laboratoires. En nous chargeant du service des sérums à l'Institut bactériologique, en s'intéressant à nos travaux, il nous a donné des marques de confiance que nous nous efforcerons de mériter. Il nous fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse. Nous le prions d'accepter notre profonde reconnaissance.

M. le Professeur Mouriquand, dont nous avons l'honneur d'être l'interne, nous témoigne, en acceptant de faire partie de notre jury de thèse, d'un intérêt dont nous sommes particulièrement touché. Nous nous efforçons de profiter de ses conseils et nous le prions de croire, avec notre gratitude, à notre très grand attachement.

M. le Docteur Voron, nous a ouvert largement son service et nous a donné des conseils précieux à de fréquentes reprises. Il a eu l'obligeance de s'intéresser beaucoup à nos recherches et nous le prions d'accepter nos hommages très reconnaissants.

M. le Docteur Paul Durand, chef de laboratoire à l'Institut Pasteur de Tunis, nous a guidé dans le service des sérums où il nous a précédé. Une grande partie des recherches qui sont exposées ici sont issues de sa collaboration. Nous l'assurons de notre gratitude et de notre très sincère amitié.

Nous tenons à présenter à nos maîtres dans les hôpitaux nos hommages respectueux :

MM. le Professeur Weill (in mémoriam), M. le Doyen Lépine, MM. Gallavardin, Froment, Savy, Pallasse, Rebatin, médecins des hôpitaux ; MM. Vignard, Delore, Laroyenne, chirurgiens des hôpitaux, dont nous avons été l'externe ou l'interne ; M. le Docteur André Devic, médecin des hôpitaux, qui a bien voulu nous accepter dans sa conférence de médicament, trouveront ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

Nous remercions nos camarades qui nous ont aidé à l'occasion de ce travail : M. Jean Dechaume, chef de clinique médicale, a fait des coupes histologiques qui nous ont été précieuses ; M^{lle} Guillotel, externe des hôpitaux ; MM. J. de Rougemont et Pierre Lépine, internes des hôpitaux, nous ont aidé dans la traduction de la bibliographie étrangère. M. Couture, préparateur de chimie biologique, et M. Loiseleur ont préparé pour nous, soit des hydrates de carbone, soit des échelles d'indicateurs colorés qui nous ont été très utiles.

ÉTUDES SUR LES STREPTOCOQUES HÉMOLYTIQUES PATHOGÈNES POUR L'HOMME

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

On a déjà fait observer souvent que l'étude des streptocoques est dominée par la question de l'unicité ou de la pluralité de ces germes. Et ceci d'autant plus que le terme streptocoque correspond à une forme de reproduction, à un aspect morphologique probablement extrêmement répandu. On n'a pas pu attribuer toujours et à tous les streptocoques un rôle pathogène assez précis pour qu'ils soient définis comme l'ont été beaucoup de microbes étudiés en pathologie humaine par la lésion spécifique ou la maladie qu'ils déterminent. On n'a pas pu distinguer entre les streptocoques pathogènes et ceux qui ne le sont peut-être pas, comme on l'a fait pour les bacilles diphtériques et les diphtéroïdes par exemple ; les méningocoques ou les pseudo-méningocoques. Ainsi sont groupés sous le nom de streptocoques des germes très nombreux ayant la forme du microbe de l'érysipèle ou de l'infection puerpérale ; et même pour ceux-ci les expériences d'immunité

croisée, ont divisé les auteurs en dualistes et pluralistes et ont ouvert une discussion qui n'est pas encore close. Les quelques lignes qui vont suivre écrites sous la forme d'un historique du streptocoque tâcheront de résumer les principales constatations faites sur ce microbe et les conséquences doctrinales qu'on en a tirées, elles serviront d'introduction à une étude biologique faite d'après des recherches personnelles.

*La découverte du streptocoque
et son rôle pathogène.*

S'il est juste d'attribuer à Pasteur et à Fehleisen la découverte du streptocoque, il faut reconnaître qu'il a été entrevu, avant 1880, et que des observateurs ont noté cette forme en chapelet des cocci que l'on trouve dans différentes affections. C'est ainsi que Coze et Feltz, en 1869, le voient dans les lochies des femmes infectées ; qu'en 1870, Nepveu reconnaît des éléments semblables dans la plaque érysipélateuse. En 1872, Hajalmar Heiberg voit des chaînettes dans les végétations mitrales et les embolies du rein et de la rate d'une femme morte d'infection purpurale. Orth, Pitoy, en 1873, Lukowski, en 1874, Bouchard, en 1876, Tillmanns, en 1879, observent également, soit dans l'érysipèle, soit dans l'infection des suites de couches des formes microbiennes semblables au streptocoque. Pasteur, qui l'observe en 1874 dans des abcès, affirme son rôle pathogène, en répondant à Hervieux, au cours d'une discussion célèbre de l'Académie de Médecine.

En 1880, ayant retrouvé le streptocoque dans les infections du post-partum, il le classe parmi les microbes de septicémies et inspire la thèse de Doléris qui confirme les idées de Pasteur sur l'importance de ce microbe dans l'infection puerpérale. D'ailleurs quelques années après, Chauveau et Arloing, en 1882-1884, l'observent dans le pus du péritoine, de la plèvre, des lymphatiques et des veines utéro-ovariennes des femmes mortes d'infection et ils réalisent sur le lapin différentes formes de septicémies comparables aux formes observées en pathologie humaine.

Mais l'étude véritable du streptocoque et son identification, le caractère de ses cultures et l'action expérimentale qu'il est susceptible de réaliser, est surtout l'œuvre de Fehleisen qui, dans une série de travaux, s'échelonnant de 1881 à 1883, découvre l'agent de l'érysipèle, l'observe sur des coupes faites aux différents points de la plaque et à des périodes successives de l'évolution de la maladie. Il isole ce microbe qu'il nomme érysipèlocoque, il vérifie sa virulence et l'inoculant même à l'homme, il reproduit l'érysipèle.

Des recherches, confirmant ces travaux, sont publiées de 1891 à 1892 par Koch, Cornil et Babès, Pawlosky, Janot, Kurth, Achalme. Mais les propriétés pathogènes de ce microbe sont reconnues plus étendues qu'elles ne paraissaient au premier abord: Rosenbach et Passet, en 1884, l'accusent d'être l'agent habituel des suppurations chirurgicales et des phlegmons. Fraenkel, Hanot, Barbier, Marot, Veillon montrent son rôle dans certaines variétés d'angines, Cantini, Weichselbaum, Netter, Mosny, Helme dans les broncho-pneu-

monies, Vignalon, Courtois-Suffit dans les pleurésies purulentes, Netter dans les otites moyennes suppurées. Jusqu'à ces derniers temps, on reconnaît plus étendu encore le rôle que le streptocoque joue en médecine et en chirurgie : Tissier, Levaditi, Lefèvre de Arrie indiquent le facteur de gravité qu'apporte dans les plaies de guerre la présence du streptocoque et la contre-indication formelle à la suture qu'entraîne cette constatation.

La question de l'unicité des streptocoques.

Mais, cependant, très tôt on se montre surpris de rencontrer le même microbe dans des affections si profondément différentes. On veut faire une distinction entre le microbe de l'érysipèle et celui qui, au lieu d'occasionner une maladie cyclique à évolution très particulière et à lésion très spécifique, détermine ces pyoémies puerpérales et chirurgicales si polymorphes et si variables dans leurs aspects. Grisserov, Cornil et Denucé, Triconi et les auteurs du dictionnaire Dechambre : Vautrin, Spillmann, Ganzinotti, n'admettent pas que le microbe, qui est susceptible de donner une infection purulente, puisse être l'agent d'une maladie où la lésion anatomique se résoud sans extériorisation de pus. Certains, comme Cornil et Denucé, invoquent, pour différencier ces germes, quelques caractères morphologiques, à vrai dire bien contingents. C'est ainsi que les premières classifications du streptocoque sont tentées d'après l'origine des souches isolées.

Cependant, Ogston et Rosenbach, Norden, Guttman admettent, au contraire, l'unicité du streptocoque. Mais il faut la thèse de Widal, en 1888, pour faire admettre définitivement que le même germe peut engendrer des maladies cliniquement et anatomiquement dissemblables. Déjà des observations anciennes avaient montré les relations de contagion mutuelle qui existent entre l'érysipèle et la fièvre purpurale : entre autres, les observations de Hutchinson, de Colin, de Hardy, de Lorrain, de Tarnier et celles de Netter, qui ont été utilisées, à l'appui de sa thèse, par Widal. Widal montre aussi l'identité des streptocoques de l'érysipèle et des infections du post-partum, il voit que ce microbe est capable de produire toutes les formes cliniques de la fièvre des accouchées, dont il est l'agent le plus fréquent, qu'il peut aussi bien et même chez le même malade produire une suppuration et une affection du type érysipélateux. Ces recherches sont confirmées par Doyen, Winckel, Cornil, Achalme et par Besançon.

Placée sur ce terrain, la question de l'unicité des streptocoques est résolue. Une classification, basée sur l'origine des souches, est impossible ; la discussion continue seulement pour le streptocoque que l'on rencontre dans les complications de la scarlatine et dans les angines qui accompagnent celle-ci. Moser, en 1902, veut conférer à un streptocoque particulier un rôle spécifique dans la scarlatine. Ce point suscite des travaux de Aronson, Neufeld, Weaver, Moser et Von Pirket, Baginski et Sommerfeld, Tavel, Valassienski. Il semble cependant que ce rôle spécifique dans la scar-

latine soit douteux, après les recherches de Solge et Hasenknoft et surtout celles de Dopter, Besredka et Dopter, qui montrent que la sensibilisatrice des sérums anti-scarlatineux n'a rien de spécifique vis-à-vis des streptocoques rencontrés dans cette maladie. Mais la discussion n'est pas close puisque Uffenheimer, et plus récemment G.-F. Dick, G.-A. Dick, Dochez et Stremann reviennent sur cette question.

A part cette réserve pour le streptocoque de la scarlatine, on admet que le streptocoque pyogène est capable d'engendrer des maladies très différentes, mais ayant entre elles des relations de contagiosité. Aussi est-ce en réalité sur un autre terrain que se place la question d'unicité ou de la pluralité des streptocoques.

La question de la pluralité des streptocoques.

Marmorek, en 1895, prépare un sérum anti-streptococcique avec une souche qu'il a rendue extrêmement virulente. Il s'agit alors de savoir si son sérum est actif vis-à-vis de tous les streptocoques ou vis-à-vis de quelques-uns seulement. Ainsi surgissent deux opinions totalement différentes qui divisent les auteurs en pluralistes et unicistes.

Marmorek défend l'unicité des streptocoques et il admet que, non seulement son sérum est actif vis-à-vis de tous les streptocoques, mais encore que tous ces germes possèdent d'autres propriétés communes qui les identifient nettement. Il établit ainsi ce que l'on

appelle le trépied de l'unicisme en attribuant à tous les streptocoques :

a) La propriété de fournir un sérum d'une activité constante contre toutes les souches ;

b) La propriété d'hémolyser le sang de différentes espèces animales, propriété déjà entrevue par Bordet et étudiée surtout par Marmorek et Besredka;

c) La propriété de vacciner le milieu sur lequel ils sont cultivés.

Aronson et Neufeld se rangent de l'avis de Marmorek après avoir préparé, suivant sa technique, des sérums monovalents. Mais la question est de trop d'importance, car comme le fait remarquer Besredka, c'est d'elle que dépend, en grande partie, l'avenir de la sérothérapie anti-streptococcique. L'emploi de ce sérum et son étude expérimentale montrent entre les mains des pluralistes que l'opinion de Marmorek est trop exclusive. Méry, en 1896, Jules Courmont en 1897, dans une série de notes et dans la thèse de Desse, font remarquer que le sérum des chevaux immunisés avec un streptocoque n'immunise pas le lapin contre d'autres échantillons de cette bactérie. C'est à des conclusions analogues qu'arrivent Van de Velde et Petrusky. Jules Courmont a ainsi de multiples raisons pour affirmer que les streptocoques représentent une famille microbienne mal différenciée composée d'une série de variétés impossible à distinguer.

Les deux thèses pluralistes et unicistes s'opposent longtemps l'une à l'autre. Marmorek confirme son opinion en 1902 et si cependant, la majorité des auteurs

tendent à opter pour la pluralité, les unicistes ont une excellente raison pour défendre leur thèse : l'échec de toutes les tentatives de classification. En effet, ni l'origine des souches, ni des caractères biologiques, comme la longueur ou la forme des chaînettes, la culture plus ou moins intense sur pomme de terre, sur gélatine, etc., caractères tous variables pour une même souche, ne suffisent à différencier entre eux les streptocoques. L'agglutination de ce germe, qui pousse spontanément en grumeaux, se heurte à de telles difficultés, que ceux qui l'ont tentée autrefois, ont conclu à l'impossibilité de pouvoir tirer de cette épreuve des conclusions valables.

Les tentatives de classification.

La découverte de Thiercelin, en 1899, montre cependant que, parmi les microbes qui ont souvent la forme du streptocoque, il en existe de très particuliers : ainsi l'entérocoque, avec l'aspect particulier de ses cultures, sa vitalité plus grande, son indifférence à l'égard des globules rouges, son absence de virulence, se sépare du streptocoque classique. Pour celui-ci d'ailleurs, trois ordres de recherches montrent qu'il existe des espèces ou des races distinctes. En effet :

1° Les tentatives de classification basées sur l'hémolyse aboutissent, entre les mains de Schottmüller, à la distinction du streptocoque hémolytique et du streptocoque viridans, le premier qui est l'agent de l'érysipèle correspond au streptocoque pyogène classique.

Le second entoure ses colonies sur gélose sanglante « d'un halo » vert, il est faiblement virulent, relativement peu pathogène, mais on lui reconnaît depuis ces dernières années un rôle dans l'endocardite subaiguë maligne. Schottmüller isole et distingue également le streptococcus mucosus, qui est reconnu, d'ailleurs, actuellement, comme étant un pneumocoque.

2° Gordon, Blake, Hollmann, Llyal, Andrews et Horder, Hopkins et Lang font des tentatives de classification, en se basant sur la fermentation des sucres. Malheureusement, ces auteurs étudient, sans les distinguer d'avec les streptocoques pyogènes, les streptocoques viridans et aussi le plus souvent sous le nom de st. fœcalis, des germes qui sont peut-être des entérocoques. Aussi bien ces recherches aboutissent à un si grand nombre de variétés, entraînant une nomenclature si complexe des types qui sont ainsi identifiés (st. équinus, mitis, salivarius, fœcalis, buccalis, etc.), qu'elles n'ont pas acquis droit de cité au moins auprès des classiques et des auteurs français.

3° Plus récemment, des classifications basées sur les réactions agglutinantes des sérums anti-streptococciques, sont entreprises par Hawens et par Dochez, Avery, Lancefield. Elles aboutissent à la constitution de types assez distincts. Nous avons, avec Paul Durand, fait des tentatives de classification basées sur ces principes, elles seront exposées plus loin.

*Le streptocoque pyogène classique
et les streptocoques divers.*

D'ailleurs, ainsi que nous l'avons fait remarquer au début de ce chapitre, l'espèce streptocoque est extrêmement répandue. Il convient alors de limiter à certains échantillons, certainement pathogènes, et dont les caractères sont assez précis, toutes les tentatives de classification, si l'on ne veut pas confondre des microbes, qui sont probablement profondément différents. Ainsi s'impose la nécessité de limiter, grâce à quelques caractères précis et constants, l'espèce streptocoque pyogène. Ni l'origine étiologique, ni l'aspect en chaînettes, puisqu'il est reproduit par des espèces distinctes ; ni la dimension des éléments, car ceux-ci sont variables pour une même souche ; ni l'absence de capsule ou la coloration par le gram, qui sont des caractères trop communs, ne peuvent suffire à définir l'espèce que nous étudions. On le reconnaîtra en parcourant cette liste des germes qui sont ou qui ont été appelés des streptocoques et on verra la nécessité de fixer avec précision les caractères que l'on doit exiger de ces microbes. On trouve, en effet, désignés sous le nom de streptocoques :

1° LE STREPTOCOQUE HEMOLYTIQUE ou encore érysipélococque de Fehleisem, Streptocoque de Rosenbach, appelé ainsi également par Gordon, Llyall, Blake Hopkins et Lang, Thalmann. On doit comprendre aussi très probablement comme étant des streptocoques hémolytiques, ceux qui sont étudiés sous le nom de streptocoques équin, équinus, infre-

quins, anginosus, par Gordon, Holmann, Andrews et Horder ou sous le nom de Streptocoques conglomeratus, conglomeratus b de Thalmann ; autant de distinctions indiquées par les fermentations qu'exerce ce germe vis-à-vis des hydrates de carbone. Brown l'étudie d'après l'action sur le sang, sous les types : streptocoques β et α . Quant aux streptocoques dits: diplos streptococcus epidimicus ou pandemicus (Resenow, Wiesner, Bernhardt, Segall), ce sont probablement des streptocoques hémolytiques.

Il peut se trouver comme Saprophyte des muqueuses, mais on l'isole dans des conditions telles (hémoculture ou cavité purulente fermée, constance dans une même maladie qui est contagieuse), que l'on peut affirmer son rôle pathogène pour l'homme. Il joint au caractère morphologique de cocci en chaînette gardant le gram, des caractères de culture assez particuliers ; entre autres, l'impossibilité de se développer en présence de bile, une vitalité faible, et surtout la propriété de sécréter une lysine active sur les globules rouges.

2° LE STREPTOCOQUE VIRIDANS, désigné sous ce nom par Schottmüller, Llyall, von Lingelsheim. Il entre dans les classifications parmi les germes appelés streptocoques buccalis, salivarius, mitis, par Blake, Andrews et Horder, Hopkins et Lang, Kligier ; ou encore longuissimus et brevis, par Thalmann, α par Brown, mitis par Llyall ; salivarius par Gordon qui, d'ailleurs, l'assimile dans ses plus récentes recherches (1922) au streptocoque viridans. Ce germe qui est un agent fréquent de l'endocardite maligne subaiguë (Resnow, Debré), est le plus souvent un saprophyte de la gorge. Il se distingue du streptocoque hémolytique par le halo vert qu'il donne sur gélose sanglante ; mais aussi par l'absence de relation sérologique entre lui et le streptocoque hémolytique. En effet, Kligier, Ettal Fisk et Burky ont reconnu qu'il n'y avait aucune immunité croisée; ni aucune réaction agglutinante parallèle entre ces deux germes ; les streptocoques viridans que nous avons eu entre les mains n'ont été agglutinés ou n'ont saturé les agglutinines d'aucun sérum préparé avec des streptocoques hémolytiques. Il s'agit bien de deux espèces différentes.

3° DES STREPTOCOQUES INDIFFERENTS correspondant aux streptocoques sarophiticus de Mandelbum, anhémostic de Zangmeister, γ de Brown. Nous sommes mal fixés sur ces microbes. Ils ont été retrouvés dans les plaies de guerre par Levaditi. On les a observés comme saprophytes du vagin et on a beaucoup discuté sur leur rôle pathogène qui, à vrai dire, est inconnu. Ce sont des germes n'ayant aucune action sur les globules rouges.

4° DES STREPTOCOQUES ANAEROBIES. Ce sont les streptocoques décrits par De Graf et Wittneben, le streptocoque de Sternberg, le streptocoque anaérobicus micros rencontré par Lippmann dans l'affection biliaire, le streptocoque nécrosant de Marbé, le streptocoque décrit par Thiberge et Bezançon comme un cocus poussant en anaérobie, très peu hémolytique. Le streptocoque anaérobie identifié par Wechsring et Manvedel et qu'ils assimilent au streptocoque putridus de Schottmüller. Celui-ci est un anaérobie strict, isolé dans deux cas de gangrène gazeuse, donnant des gaz en gélose glucosée et par inoculation, un œdème gélatineux hémorragique, infiltré de gaz. Cottet a décrit également en 1918 un streptocoque strictement anaérobie qu'il assimile soit au micrococcus fétidus de Veillon, soit au streptocoque anaérobie de Menge et Krong.

5° LE STREPTOCOQUE PLEOMORPHE DE ROSENOW. Pendant l'épidémie de Poliomyélite de Rochester (1916-1917), Rosenow et Wheeler ont trouvé un cocus pouvant franchir les filtres et rappeler parfois les formations globoïdes de Flexner et Noguchi. Injecté à l'animal, ce germe se localise électivement au niveau des centres nerveux. Son rôle étiologique dans la poliomyélite est encore discuté.

6° DES STREPTOCOQUES PATHOGENES SURTOUT POUR LES ESPECES ANIMALES BOVINES ET EQUINES. Certains de ceux-ci semblent pouvoir être pathogènes pour l'homme et ne sont probablement que des streptocoques hémolytiques pygènes classiques, mais on décrit aussi :

a) *Le streptocoque de la gourme*, décrit par Schutz sous le nom de streptocoque équi, étudié récemment par Brocq, Rousseux, Forgeot, H. Urbain. Il est pathogène pour le poulain, il possède une lysine active vis-à-vis des globules rouges du cheval. Il a les caractères morphologiques et donne des cultures analogues à celles du streptocoque type.

Mais il peut végéter sur les filtrats du streptocoque pyogène ; il est pathogène d'emblée pour la souris et il provoque des lésions gourmeuses par l'inoculation au cheval (abcès par inoculation sous cutanée, localisations diverses par inoculation intra nasale). Enfin, d'après Forgeot, Brocq, Rousseux, Urbain, les réactions sérologiques semblent montrer une spécificité de la sensibilisatrice obtenue par immunisation de l'animal à l'égard du streptocoque gourmeux et non à l'égard du streptocoque humain.

b) *Le streptocoque de l'anarsarque du cheval*, qui serait identique au streptocoque exalté de Marmorek (Lignières).

c) *Des streptocoques pathogènes pour diverses espèces animales* (cheval, poule, veau, porc, lapin, chien, rat), qui ne sont pas hémolytiques.

d) *Des streptocoques dits bovins* et qui comprennent le streptocoque de la mamite contagieuse des vaches laitières décrit par Nocard et Mollereau, en 1887, et qui produit chez la vache une affection aiguë et locale, sans réaction fébrile ni suppuration, il se trouve dans le lait malade, il a une vitalité faible, acidifie ses cultures et donne en gélose des colonies arrondies et translucides. Kufferath, en 1921, indique qu'il pousse comme le streptocoque humain en gouttes de rosée, qu'il hémolyse la gélose sanglante, et il l'accuse de produire des entérites chez l'homme, d'ailleurs ce groupe est lui-même probablement polymorphe : Jones a noté que sur 81 vaches atteintes de mammite, un grand nombre de streptocoques ne sont pas hémolytiques. Il doit s'apparenter cependant au streptocoque pathogène humain, puisque Davis et Rosenow, Hambourger, Winslow, Brown, ont rapporté des épidémies de streptococcie dues à la consommation de lait cru provenant de vaches atteintes de mammites. Il est vrai que Ayers et Rupp (1912), différencient les streptocoques

d'origine humaine et bovine par l'hydrolyse de l'hippurate de soude et que Avéry (1919) remarque que les races d'origine bovine donnent en bouillon dextriné ou glucosé un PH final de 4,3, tandis que les streptocoques humains ne l'abaissent pas au-dessous de 5.

Les streptocoques bovins ne sont pas les seuls que l'on puisse rencontrer dans le lait et à côté de ceux-ci prennent place les streptocoques Lactiques dont quelques-uns ont été spécialement étudiés ainsi :

LE STREPTOCOQUE LACTIQUE GLAIREUX DE VIOLLE, dont la surface de culture est visqueuse, ressemblant à de la paraffine en fusion, il ne semble pas être pathogène.

LE STREPTOCOQUE DU FROMAGE. Alice Evans a étudié spécialement la flore bactérienne du fromage et elle distingue le streptocoque lactique attaquant le lactose, des espèces de streptocoque X et streptocoque kéfir (qui produit CO² en abondance quand il est cultivé dans un milieu approprié). Pour Avéry, il y a dans le fromage des races hémolytiques qui se comportent comme les streptocoques bovins en présence des hydrates de carbone et se distinguent des races de streptocoques humains.

7° Il existe enfin des germes qui ont été appelés autrefois streptocoques et qui sont reconnus comme étant d'autres espèces, c'est ainsi que le streptocoque d'Eschérich est probablement un entérocoque, que le streptocoque de Bonome avec son aspect en courte chaînette auréolée, sa grande vitalité (Chantemesse), son aspect de pneumocoque dans certains cas (Netter), ressemble beaucoup à l'entérocoque de Thiercelin. Le streptocoque Mucosus de Schottmüller, qui donne des colonies visqueuses et filantes, doit être considéré comme un pneumocoque : il est soluble dans la bile et Dochez, Gillepsie, Avéry, le classent avec le type 3 des pneumocoques. M. Nicolle et ses élèves l'assimilent au pneumocoque.

Nous avons voulu étudier seulement le st. hémolytique pathogène pour l'homme et nous avons exigé de nos souches les caractères suivants :

Aspect de coccis en chaînette gardant le gram donnant des colonies en grains de semoule et des cultures en bouillon le plus souvent hétérogènes.

Absence de solubilité dans la bile et impossibilité de la culture quand la bile est additionnée à 10 % au milieu.

Caractère hémolytique net à l'origine.

Nous avons ainsi rassemblé 130 souches, dont nous présentons la liste dans le tableau 1, elles ont été isolés soit par M. Paul Durand, soit par M. Paul Dufour, pendant l'épidémie de grippe de 1918 ; nous avons pu nous procurer également des souches faisant partie de la collection du laboratoire d'hygiène de Strasbourg et d'autres, de l'Institut Pasteur de Tunis. Un grand nombre de microbes étudiés ont été isolés par nous dans des infections diverses et principalement dans des infections pupérales observées et suivies dans toutes les Maternités lyonnaises, mais surtout dans le service de notre maître, M. le Docteur Voron, à l'infirmerie de la Charité. Dans ce service, sont soignées des infections pupérales provenant de toute la région et qui, par conséquent, n'ont entre elles aucune relation épidémiologique. Les microbes que nous avons étudiés, présentent donc une grande variété d'origine. Ils ont été étudiés pendant plus de trois ans dans le service des sérums de l'Institut bactériologique de Lyon. Comme nous désirions utiliser pour encadrer

l'exposé de nos recherches, l'assez grande documentation que nous avons été obligé de rassembler, nous avons pensé pouvoir faire une sorte de revue générale du streptocoque hémolytique pathogène pour l'homme et c'est ainsi que nous avons été conduit à diviser ce travail en :

- 1° Morphologie et culture du streptocoque ;
- 2° Le pouvoir hémolytique ;
- 3° Fermentation des hydrates de carbone ;
- 4° Agglutination du st. et classification en types ;
- 5° Virulence et pouvoir pathogène ;
- 6° Epidémicité de l'infection streptococcique ;
- 7° Le sérum antistreptococcique.

Nous avons reporté à la fin du travail nos tableaux d'expériences et nos observations.

Le tableau I indique les noms, les matricules et les origines des souches.

Le tableau II les réactions de fermentation des streptocoques à l'égard des hydrates de carbone.

Le tableau III les réactions d'agglutination avec les sérums expérimentaux.

Les tableaux IV, V, VI, VII, VIII, les réactions d'agglutination des types identifiés au point de vue sérologique.

Les observations concernent, de l'observation I à l'observation XXXI, des infections dont les souches ont été étudiées. De l'observation XXXII à l'observation III des infections traitées par le sérum antistreptococcique que nous préconisons.

CHAPITRE II

Morphologie et culture.

Isolement, diagnostic et conservation des streptocoques hémolytiques.

Morphologie.

On appelle streptocoque des cocci en chaînettes de dimensions variables. Cet aspect est plus ou moins net suivant les circonstances où on le recherche.

a) Dans les sérosités pathologiques, dans le sang des animaux infectés expérimentalement, la forme en chaînette est très évidente et se retrouve de façon constante.

b) Dans les cultures solides, l'émulsion d'une colonie donne au microscope l'aspect d'un amas de cocci où les chaînettes sont très difficilement reconnaissables et il faut chercher aux confins des préparations pour observer quelques grains se plaçant bout à bout.

c) Dans les cultures en milieu liquide les chainettes se retrouvent, comme dans les exsudats pathologiques et il faut rechercher la morphologie du st. dans les cultures de 24 heures en bouillon ou en bouillon ascite. Elle se retrouve nettement dans le sérum de jeune lapin, milieu préconisé par Besançon et Griffon.

Les chainettes sont de tailles et de dimensions différentes. Dans les très jeunes cultures, elles sont plutôt courtes et le nombre des cocci groupés seulement deux à deux est relativement abondant. Dans les cultures plus âgées, elles atteignent la dimension habituelle de la souche et le nombre des éléments est en moyenne de 5 à 20, chaque cocci étant de 0,5 à 1 μ en moyenne. Suivant l'aspect des chainettes, on a parlé de st. longus, st. brevis, st. conglomeratus (Kurth), de st. ténus (Veillon). Achalmé et Vincent ont signalé des st. dont les chainettes sont bifurquées en Y. D'après Von Lingelsheim, on voit parfois un léger aplatissement au point de contact des boules, donnant l'aspect d'un disque ovoïde à l'élément. Dans une même chaîne, on peut voir des éléments de taille différente, donnant au microbe la forme d'une ligne d'un alphabet Morse. Il est certain que dans les cultures vieilles on voit apparaître des formes d'involution avec inégalité des éléments. Certaines formes d'involution observées, d'ailleurs rarement, sont très particulières (Krakowska et Litsch ; M^{re} Krougold, Vinaver). Kermorgant a vu des formes où l'élément prend un aspect géant ; d'autres fois, l'aspect de bacilles en amande ou en cornichon, groupés en tas d'épingles. Les microbes ainsi observés par Kermorgant redeve-

naient en chaînette lorsqu'on les cultivait ou qu'on les passait sur l'animal. Il a pu reproduire des formes géantes en cultivant le st. sur des milieux constitués par des macérations de viande âgées de 40 à 60 heures et mélangées à des peptones riches en acides aminés.

Les streptocoques se colorent bien par toutes les couleurs d'aniline, ils gardent le gram.

Culture.

1° CONDITIONS DE DÉVELOPPEMENT.

a) *Conditions physiques.* — La végétation du st. exige les conditions physiques habituelles aux cultures microbiennes. Il pousse mieux à 37°7, mais il peut végéter à partir de 20 degrés, il s'arrête de pousser à 40 degrés et il est tué par la température de 60° maintenue pendant une heure.

Il pousse dans les milieux alcalins. D'après Dernby, il se range parmi les microbes ne supportant que d'étroites variations de concentration en ions H. Le PH optima de végétation est de 6,2, 7. Les PH limites de 5,5 et 8. Forster a trouvé, cependant, que la végétation peut se faire dans des milieux beaucoup plus alcalins (8,5). Nous avons pu obtenir des cultures notables de st. dans des milieux à PH, 8,4, 8,2. D'ailleurs, dans ces conditions, il tend à abaisser le PH de son milieu et à l'amener à un taux favorable à son développement, ainsi que l'ont fait observer Cluzet et Rochaix pour les microbes en général. Hauduroy a

trouvé que la concentration finale en ions hydrogène varie entre PH 4,8 et PH 5,4. Avery et Cullen ont noté que la concentration finale des cultures sur bouillon dextrosé est de 5 à 5,3 pour les st. humains, de 4,3 à 4,5 pour les st. bovins.

Enfin, le st. est un microbe aérobic, mais il tolère la vie sans air et donne le plus souvent une végétation abondante dans les cultures anaérobies strictes.

b) *Conditions chimiques.* — Il pousse dans les milieux ordinaires (bouillon peptoné). Il pousse mieux sur le bouillon de bœuf que sur le bouillon de cheval ou le bouillon de veau. Il pousse mieux, si on y ajoute du glucose et c'est ainsi qu'il végète abondamment sur le milieu T. Il préfère encore les milieux additionnés d'albumine d'origine animale (ascite, sérum, sang, ajoutés dans la proportion de 5 à 10 %). Il ne végète pas ou très peu dans ces albumines pures.

Outre les antiseptiques habituellement en usage, les cultures de st. sont empêchées par un certain nombre de produits, surtout étudiés ces dernières années. C'est ainsi que l'optochin (Biéling) empêche sa végétation. Pour Heffter, un certain nombre de substances dérivées de la quinine auraient une action analogue : l'éthylhydrocuprine, l'isoamylhydrocuprin, l'isoethylhydrocuprine, mais ces substances toxiques ne peuvent pas encore être employées en chimio-thérapie.

Un fait très important est l'impossibilité de la culture du st. sur les milieux biliés à 10 %. — Ce fait, observé par Weissenbach, a été retrouvé à peu près constant par les auteurs, il constitue ainsi un élément

de diagnostic capital pour l'identification du germe et on peut presque l'utiliser comme critérium de définition. Toutes les souches que nous avons étudiées ce sont montrées insolubles dans la bile, mais n'y ont pas donné de culture. Pour Ruth et Stone, c'est la bile de lapin, qui est la plus spécifique pour tuer le streptococque. Nous avons obtenu des résultats constants avec la bile de bœuf. La bile de lapin présente, il est vrai, comme avantage celui d'être plus claire et de faciliter l'appréciation d'un développement microbien quand elle est additionnée au milieu. Cette action est produite par les sels biliaires, surtout le choléate de soude ou le taurocholate de soude.

Fromme a préconisé autrefois la lécithine comme ayant une action empêchante sur le développement des st. Machtle ne l'a pas confirmé.

c) *Conditions biologiques.* — Un des caractères du st. considéré par Marmorek comme spécifique de cette espèce, est la propriété de vacciner le milieu sur lequel il a vécu. Marmorek a vu, en effet, que le st. ne pousse pas dans le filtrat de ses cultures, alors que celles-ci permettent encore la végétation d'autres microbes. Peu étudié depuis sa découverte, ce caractère n'a pas été retrouvé constant par Brown, qui l'a cependant vérifié pour quelques souches. Nous avons pu nous mêmes obtenir des cultures de la souche homologue dans les filtrats des milieux où elle avait végété, avec les souches 21 Kra ; 106 scarlatine ; 112 Bert ; 10 Pin, qui ont été essayées à ce point de vue.

Le développement du st. se fait généralement de façon rapide, surtout dans les milieux liquides et dans ceux qui sont riches en matières albuminoïdes. C'est ainsi qu'un bouillon peut être troublé en 4 ou 6 h. d'étuve. Parfois, alors que la végétation paraît nulle après 12 ou 18 heures, on la voit brusquement se faire en une ou deux heures dans les mêmes conditions de température. La végétation s'arrête d'ailleurs vite : en 48 heures, 3 jours au maximum, le microbe ensemencé a atteint son maximum de développement, il meurt dans le bouillon ordinaire en 8 jours.

2° ASPECT DES CULTURES.— Le caractère essentiel des cultures en milieu liquide est d'être des cultures hétérogènes. Des flocons s'amassent sur une paroi du tube et tombent peu à peu au fond. Lorsqu'on agite, ils se disséminent pour former rapidement un dépôt. Quelquefois le liquide est uniformément trouble, mais en 48 heures, on voit un amas se grouper au fond, laissant la partie supérieure du milieu se clarifier. Cet aspect, qui est un caractère important du streptocoque, n'est pas absolument constant. L'aspect trouble uniforme ou culture en flocons est variable suivant le PH du milieu et suivant la composition du milieu. Un certain nombre de nos souches poussent facilement de façon homogène. De plus la culture en milieu T ou en milieu dextriné, ou en milieu phosphaté, facilite cette culture homogène. Enfin, les souches 2 R 7 Epar, 21 Kra, 22-90, 29 Berg, 28 Fren ; 34 Lep II, 65 Inn ; 66 Guil et 67 Guill, 83 Tiss, donnent parfois, mais pas toujours, en culture sur bouillon un dépôt que l'agi-

tation soulève en vrille, comme les cultures de l'entérocoque.

Sur les milieux solides, l'aspect des colonies est celui de petites taches à peine saillantes, blanc grisâtre, rondes en grains de semoule à centre légèrement plus opaque, à bord légèrement crénelé de 1/2 millimètre en moyenne. Dawis signale des st. dont les colonies sont plus larges et plus humides, surélevées et ayant une tendance à s'étendre. Les souches que nous avons étudiées donnent deux aspects de colonies. Le plus grand nombre sont des colonies en grains de semoule, humides les premiers temps de la végétation, mais devenant assez vite sèches, se laissant prendre facilement sur l'ose et s'émulsionnant bien dans l'eau. Un certain nombre d'autres (les souches 1, 2, 6, 7, 18, 21, 22, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 42, 61, 65, 66, 72, 80, 83, 107, 117) donnent des colonies plus larges à bord crénelé, plus épaisses à leur périphérie, plus blanches et plus humides et s'émulsionnant avec une grande facilité. Aux cours de l'entretien des collections, nous avons vu des souches prendre un aspect grisâtre, sec, devenir difficiles à charger sur l'ose, puis retrouver, dans la nouvelle culture, leur forme habituelle.

3° CARACTERE DES CULTURES SUR MILIEUX D'IMPORTANCE SECONDAIRE. Sur sérum coagulé les caractères des cultures sont les mêmes que sur gélose.

Sur pommes de terre, les streptocoques ne donnent pas de culture apparente, mais il y a néanmoins un certain développement. Marot a signalé des souches donnant des colonies blanchâtres visibles sur ce milieu.

Le lait est coagulé par la plupart des streptocoques.

Sur gélatine, classiquement, la culture en strie est mince, blanche, et en piqûre les colonies blanc opaque ne s'entourent pas d'une zone de liquéfaction. Les streptocoques qui liquéfient la gélatine signalés par Escherich sont probablement des entérocoques (*Streptococcus coligracilis* et *colibrevis*) ; de même, les streptocoques *nasalis* de Hack et Strauch ; cependant Tissier et Y. de Trévisé ont fait remarquer que le streptocoque qui dissout le sang et détruit la caséine doit liquéfier la gélatine. Or, comme ils ne la liquéfient jamais dans les conditions habituelles, ces auteurs ont ajouté au milieu du chlorate ou du nitrate de potasse, du lactate de soude ou de l'acide lactique ; la gélatine ainsi préparée est liquifiée en 48 heures à 5 jours par le streptocoque. D'autre part, Wollman, Urbain et Ostowski ont utilisé une technique spéciale pour juger de cette action protéolytique. Le colibacille ne produisant d'indol que quand il y a eu attaque préalable de l'albumine, ils ontensemencé du streptocoque dans des milieux albumineux, puis dans un second temps y ontensemencé le colibacille. Ils ont trouvé ainsi que le streptocoque attaque l'albumine d'œuf, le caséinate de soude, le sérum humain et l'ascite. Ayers, Rupp et Mugge ont observé que dans des milieux convenables, certains streptocoques produisent de l' AZH^3 et du Co_2 au dépend des peptones.

Isolement.

L'isolement, à partir de produits pathologiques non contaminés, ne présente pas de difficultés. Pour les hémocultures, il suffit d'ensemencer 10 à 15 centimètres cubes de sang dans 50 à 60 centimètres cubes de bouillon. Le plus souvent, il faut réensemencer cette hémoculture après 24 heures d'étuve, la végétation du st. se limitant parfois beaucoup en première génération ou se bornant à la présence de petites colonies punctiformes, développées sur le coagulum de fibrine qui

surnage le sédiment sanguin. On connaît sous le nom de méthode de Sittman-Lenhartz ou du Blut-Agar, une méthode qui consiste à ensemençer 10 à 20 centimètres cubes de sang dans un tube de gélose fondue à 45 degrés, qui est versée ensuite dans une boîte de Pétri. Les st. se reconnaissent à l'auréole de résorption entourant les colonies.

L'isolement à partir de produits impurs : suppuration ouverte, angine, fausse membrane, lochies, peut se faire par ensemençement en strie, à la surface de boîtes de Pétri, mais il est grandement facilité par l'usage des milieux d'enrichissement.

1° *Milieux d'enrichissement.* — Ils utilisent cette propriété qu'a le st. de se développer très rapidement dans les milieux liquides, surtout si ceux-ci sont riches en albumine ou en composés aminés. Achalme a conseillé l'ensemencement sur tube de gélatine fondue et mis à l'étuve à 37°; le développement rapide du st. permet un ensemençement en 12 heures sur Agar, où l'on obtient alors des colonies isolées. Pendant la guerre, de nombreuses techniques ont été conseillées.

Tissier a vu des cultures en bouillon ordinaire apparaître en 4 à 6 heures.

Boyer utilise un bouillon préparé avec des côtes de bœuf.

Ramond et Vergelot se servent du bouillon de Sacquepée (albumine à la soude).

Hautefeuille et Souilé, Le Fèvre de Arric utilisent le bouillon au sang.

Weissembach note que c'est l'eau peptonée additionnée d'albumine d'œuf qui est le milieu de choix, comme donnant des chaînettes en huit heures. Il indique comme formule de son milieu :

1° Eau peptonée glucosée (eau 100 cubes, peptone chapeau 4 gr., sel 0,50). Alcaliner, chauffer à 100 degrés, filtrer, ajouter pour 100 cmc glucose 0 gr. 20 ;

2° Albumine d'œuf alcaline (Sacquepée et Deller) mélangée en agitant :

Blanc d'œuf : une partie ; eau distillée : 3 parties.

Ajouter 0 gr. 50 de solution de soude à 10 %, pour 100 cmc. de milieu; chauffer pendant 15 minutes à 115 degrés; filtrer, mélanger les deux solutions précédentes à volume égal, stériliser 15 minutes à 110 degrés.

Ensemencer 1/20° à 1/10° de cmc. contenant 20 à 40 cocci par champ.

en 8 heures, prélever au fond du tube, réensemencer sur gélose au sang ; en 12 à 18 heures, on a des colonies de streptocoques hémolytiques.

3° *Milieu de diagnostic.* — C'est la gélose sanglante. Schottmüller emploie une gélose additionnée de 10 % de sang ; en réalité 5 % de sang de cheval suffisent. Pour préparer ce milieu, on fait fondre la gélose viande ordinaire et on y ajoute ; lorsqu'elle est refroidie aux environs de 45 degrés ; 5 % de sang, défibriné par agitation avec des perles de verre. On le répartit dans des boîtes de Pétri, de façon à laisser une épaisseur de 2 à 3 millimètres de milieu ; ce milieu doit être rouge vif et sur lui les colonies de reconnaissent non seulement à l'aspect en grains de semoule, mais surtout au halo d'hémolyse franche qui entoure la colonie. Ces colonies sont identifiées complètement lorsqu'on les a étudiées aux points de vue suivants :

a) La morphologie, les chaînettes sont à rechercher dans les milieux liquides, elles doivent garder le gram ;

b) Le germe ne doit pas végéter sur les milieux biliés. Ces recherches suffisent à distinguer complètement le st. des microbes qui peuvent lui ressembler.

Nous croyons devoir cependant rappeler les caractères communs et les caractères différentiels des *streptocoques* et des *pneumocoques* et des *entérocoques*, car le diagnostic entre ces germes est parfois difficile.

Streptocoques et pneumocoques.

Le pneumocoque se groupe souvent en chaînettes et à l'examen direct d'un crachat, d'un exsudat purulent d'une culture même, le diagnostic entre les deux germes est quelquefois extrêmement délicat. Au point même que des auteurs (Aschner) représentent graphiquement les 4 types ; *pneumocoques*, *st. mucosus*, *st. anhémostylique*, *st. hémolytiques*, comme formant une ligne continue ; que d'autres (Rosenow) parlent de mutation du st. en pneumocoque et, enfin que le *mucosus* de Schottmüller, qui doit être rattaché aujourd'hui au pneumocoque, a été considéré longtemps comme un st. (Park et Williams, Buerger, M. Nicolle).

En effet, l'aspect classique en flamme de bougie du pneumocoque est souvent en défaut. Si, *in vivo*, le pneumocoque affecte le plus souvent la forme lancéolée, le diagnostic devient très incertain dans les cultures où ces germes ont souvent la forme d'éléments arrondis.

D'autre part, la culture la plus pure du st. peut contenir des formes lancéolées. Il faut alors rechercher

les capsules du pneumocoque ou demander à d'autres caractères de préciser le diagnostic.

Le pneumocoque pousse dans les milieux de cultures liquides en donnant une végétation uniforme et en troublant le milieu de façon homogène. Il n'y a pas de dépôt comme dans les cultures du st. ; mais nous avons vu celui-ci pousser de façon homogène dans des milieux glucosés ou phosphatés. En culture sur gélose, les colonies du pneumocoque sont plus fines ; elles sont en gouttes de rosée. Sur milieux solides au sang, à la zone d'hémolyse franche et au halo incolore qui entoure sur 3 à 5 millimètres de diamètre la colonie de st. ; s'oppose le halo de couleur chocolat à teinte verdâtre, puis jaune isabelle (Gilbert et Fournier), ou même la teinte rose sale, lie de vin, chamois, feuille morte qui entoure celle du pneumocoque. Mais pour peu que le milieu à la gélose sanglante soit mal préparé (excès de sang ou sang mélangé à une gélose trop chaude), ce caractère devient difficile à lire.

Bezançon et Griffon préconisent la culture en sérum de jeune lapin, car les deux germes y retrouvent leur aspect morphologique très classique et le pneumocoque en particulier s'y munit de sa capsule, très facile alors à mettre en évidence. De même celle-ci est très nette lorsque le pneumocoque est recherché dans le sang de la souris infectée expérimentalement.

La vitalité du pneumocoque est plus faible encore que celle du streptocoque. Mais Truche et Cotoni font remarquer que certains pneumocoques sont d'une vitalité assez grande ; de plus, le st. est lui-même un

microbe bien fragile et il persiste parfois bien peu longtemps sur les milieux lorsqu'il n'a pas été habitué par des repiquages successifs à y végéter.

La propriété qu'ont beaucoup de pneumocoques de fermenter l'inuline a été opposée à la non fermentation de ce sucre et on a voulu en faire un moyen de diagnostic. Hiss préconise l'usage d'un milieu composé de sérum de bœuf étendu d'eau, tournesolé et inuliné. Le pneumocoque, contrairement au st., coagule et rougit ce milieu. Mais Hiss lui-même, Park et Williams ont observé des exceptions. Duval et Lewis signalent les résultats irréguliers fournis par l'emploi de ce milieu, ainsi que Berry, Buerger, Ryttenberger. Lévy, Avery, Chickering. Cole et Dochez ont vu plusieurs pneumocoques ne pas faire fermenter l'inuline. Nous avons eu nous-mêmes des st. hémolytiques qui fermentent l'inuline. Il s'agit donc là d'un caractère insuffisant pour différencier les deux espèces.

La méthode la plus pratique nous paraît être la recherche du phénomène de Neufeld. Neufeld a observé qu'une culture liquide de pneumocoques additionnée de bile de lapin (0.5 %) s'éclaircit rapidement par la dissolution des germes. L'examen microscopique, les ensemencements, les inoculations demeurent négatifs. M. Nicolle et Adil Bey ont montré que le choléate de soude possède un pouvoir dissolvant très marqué ; le taurocholate, le glycolate offrent une activité inférieure, l'hypocholate demeure inefficace. Le st. demeure réfractaire à cette action dissolvante. Lévy, Lipmann et Rosenthal confirment l'exactitude de ce phénomène ; mais il faut noter que, pour les

élèves de M. Nicolle, la solubilité dans la bile constitue surtout l'apanage des pneumocoques virulents (Truche, Cotoni, M^{lle} Raphaël).

Streptocoques et entérocoques.

Le diagnostic entre ces deux germes est encore plus difficile, car l'aspect morphologique de l'entérocoque est parfois bien semblable à celui du streptocoque. L'entérocoque a été assimilé certainement au streptocoque, et on a ignoré ce germe, même après sa découverte par Thiercelin en 1899. Il faut, en effet, arriver à ces toutes dernières années pour en trouver mention dans les travaux anglais ou américains, où il semble avoir été confondu jusque-là avec le streptocoque, sous le nom de *st. fecalis*, *st. salivarius*, *st. nasalis*. Cependant, Von Lingensheim, Lehmann et Neumann l'identifient au *st. lacticus*, *st. acidilacti*, *micrococcus ovalis* d'Escherich. Tissier avait admis quelques différences entre l'entérocoque et le *st. enteriditis* de Hirsch et Libmann ; mais, plus tard, avec Gasching, il admet leur identité. Donaldson fait de l'entérocoque une variante du streptocoque *fecalis*. En réalité, il se distingue nettement du streptocoque et il doit en être séparé. Tricoire note qu'il n'y a aucune agglutination croisée, aucune relation d'immunité croisée entre le streptocoque et l'entérocoque. P. Durand et P. Dufour, s'ils ont observé des agglutinations de sérums anti-entéro et streptocoque, n'ont jamais vu de saturation de ces sérums par le streptocoque. Nous-

mêmes, avec Durand, nous n'avons jamais vu l'entérocoque saturer un sérum antistreptococcique.

L'entérocoque, microbe protéiforme, se présente le plus souvent sous la forme d'un diplocoque gardant le gram, mais dont les éléments sont inégaux, à axe brisé en chapeau de gendarme, en besace, disposés en croix de malte, ou prennent l'aspect d'éléments bacillaires plus ou moins longs. Dans les cultures, ils donnent généralement de courtes chaînettes de diplocoque. Aussi devient-il vite impossible d'affirmer l'entérocoque ou le streptocoque sur le simple aspect morphologique.

Cultivé sur milieux solides, il donne des colonies petites, transparentes, légèrement bleutées, un peu plus grosses que les colonies de streptocoques ; il reste vivant un mois au moins sur gélose ordinaire. La culture en bouillon donne un dépôt adhérent au fond du tube et que l'agitation soulève en une sorte de vrille. Mais les streptocoques hémolytiques les plus authentiques peuvent donner cet aspect. Il existe une variété d'entérocoque qui liquéfie la gélatine (Hauduroy, Paul Durand, Paul Dufour). Sur milieux à la gélose sanglante, l'entéro. reste indifférent vis-à-vis des globules rouges et ses colonies ne s'entourent ni d'un halo verdâtre, ni d'un halo d'hémolyse. Guéniot a essayé de différencier l'entérocoque du streptocoque en montrant que ce dernier ne pousse pas sur des fragments de placenta, tandis que l'entérocoque y pousse. Weissenbach a préconisé surtout la culture en milieux biliés à 10 %, sur lesquels l'entérocoque pousse très bien et le streptocoque meurt. L'entérocoque fermente le

glucose, le lévulose, le galactose, le maltose, le lactose, le tréhalose et la dextrine, presque toujours la manite et la raffinose, très rarement ou très peu la saccarhose, la glycérine, la sorbite, la dulcite et le glyco-gène, jamais l'amidon ou l'inuline (P. Durand et P. Dufour). L'amidon, qui est fermenté par la plupart des streptocoques, pourrait, à la rigueur, servir de moyen de diagnostic, mais nous pensons qu'il serait insuffisant. L'étude des glucosides pourrait avoir un certain intérêt. Rochaix a proposé l'emploi du milieu de Harison, et Van der Leek (A. Esculin, Bile, Salt), comme moyen de distinction entre ces deux germes.

Ce milieu se prépare en dissolvant dans 100 grammes d'eau, 1 gr. de peptone de Witte, 0.25 de sel biliaire, 1.5 à 2 gr. de gélose, neutraliser, coaguler avec du blanc d'œuf et filtrer. Ajouter 0 gr. 2 de citrate de fer, 0.1 d'esculine.

Sur ce milieu, l'entérocoque pousse en donnant une coloration noire. Les souches de streptocoques, étudiées par Rochaix, poussent sans changement de coloration.

Streptocoque hémolytique

et streptocoque viridans,

ou streptocoque mitior seu viridans de Schottmuler

Il entre dans les classifications de Blake, Andrews et Horder, Hopkins et Lang, dans les groupes décrits sous les termes de st. bucalis, salivarius, mitis, il est appelé, st. α par Brown. Il se distingue

du streptocoque hémolytique, car il n'y a aucune immunité croisée, ni aucune réaction agglutinante entre ces deux germes. C'est ainsi que de Etta Fisk et Carl Burky (1922) ont reconnu que streptocoque viridans et streptocoque hémolytique sont distincts au point de vue sérologique. Les souches de viridans, que nous avons étudiées n'ont saturé aucun sérum préparé avec du streptocoque hémolytique. Le streptocoque viridans donne sur gélose sanglante des colonies qui sont entourées d'un halo verdâtre. Cependant, pour Brown, si, après 24 heures d'étuve, on place ces cultures à la glacière, on voit apparaître, en 48 heures, une zone périphérique légèrement hémolysée ; la culture, sur un milieu sanglant additionné de glucose, augmente le pigment vert du streptocoque viridans.

Ruedinger et Barnes, Fraenkel recommandent ainsi l'emploi de la lactose, gélose sang, pour différencier pneumocoque, st. viridans et mucosus. Mais, pour reconnaître le pigment vert, il vaut mieux employer la culture en bouillon sanglant. On a ainsi, en 48 heures au plus trad, une teinte verte uniforme du milieu, avec point ou très peu d'hémolyse. Cet aspect n'est jamais réalisé par le pneumocoque ou par le streptocoque hémolytique. Il est à noter en outre que si rien ne distingue le streptocoque hémolytique du viridans dans les cultures en bouillon ou en gélose ordinaire, la vitalité du viridans est beaucoup plus faible et ses cultures moins abondantes.

*Technique suivie dans l'identification
de nos souches.*

Nous avons isolé un grand nombre de souches provenant de lochies. Le prélèvement est fait au niveau du col utérin, et nous avons utilisé soit l'ensemencement direct en gélose sanglante, soit, et de préférence, l'ensemencement en milieux d'enrichissement. Nous nous sommes servis tout d'abord du bouillon au sang (8 cent. cubes de bouillon additionné de une à deux gouttes de sang); après 8 heures d'étuve l'hémolyse est nette et l'examen entre lame et lamelle permet de reconnaître déjà la présence de chaînettes. Nous avons utilisé ensuite le bouillon ordinaire ; l'ensemencement est pratiqué dans ce bouillon, qui est mis aussitôt à l'étuve. Après 6 heures, on voit quelquefois des chaînettes au microscope, mais, sans même attendre la présence de celles-ci, on peut ensemen- cer sur la gélose sanglante et l'on obtient, 20 heures après le prélèvement, des colonies hémolytiques dont il ne suffit plus qu'à confirmer les caractères. Nos souches, examinées au point de vue morphologique, sont ensemencées ensuite dans les milieux liquides biliés à 10 %, puis, leur identification finie, placées sur les milieux de conservation.

Conservation du streptocoque au laboratoire.

Milieux de conservation.

Le streptocoque ne vit que huit jours sur le bouillon ordinaire et moins encore si le milieu devient acide (Achalme). On ne peut guère le conserver longtemps, même si on additionne le bouillon de carbonate de chaux (Hiss). Marmorek conseille l'emploi du bouillon-sérum, qui convient parfaitement pour assurer la vitalité et pour conserver la virulence.

Il recommande l'un des milieux suivants : bouillon ordinaire une partie, sérum humain deux parties ;

ou bien : bouillon ordinaire deux parties, sérosité d'ascite une partie ;

ou bien encore : bouillon ordinaire une partie, sérum de cheval deux parties.

Besredka conseille l'emploi d'un mélange à partie égale de bouillon Martin et de sérum de cheval chauffé.

Le streptocoque se conserve mieux à l'abri de l'air, en pipette close ou sous huile de paraffine. Signalons que l'emploi du milieu T, additionné de gélatine et solidifié, est assez couramment employé dans les laboratoires. Nous avons utilisé trois milieux différents de conservation.

1° *Le bouillon additionné de 10 % d'ascite.* Après 12 heures de végétation à l'étuve, ce milieu est additionné en quantité égale de gélatine physiologique. Le mélange est alors réparti aseptiquement dans des ampoules qui sont scellées à la lampe. On peut ainsi

conserver facilement, pendant un an et plus, à la glacière, à 4 degrés, les souches de streptocoque.

2° Nous avons utilisé la *gélose sanglante* à 5 %, répartie en tubes inclinés, où le prélèvement du streptocoque est plus facile. Le streptocoque se conserve sur ce milieu un mois, à la température du laboratoire ; cependant, à certaines périodes de l'année, au moment des changements brusques de climat, il y vit moins longtemps.

3° Nous avons utilisé également le *milieu à l'amidon*, préconisé par Blaizot, pour la conservation du gonocoque.

500 grammes de viande de bœuf hachée sont mis à macérer pendant 6 heures à 37 degrés, avec 1,200 grammes d'eau distillée, on filtre, on fait bouillir, on filtre de nouveau et on complète à un litre le filtrat, on ajoute 5 grammes de Na Cl, 20 grammes de peptone, on neutralise, puis on ajoute 7 cmc. 5 de solution normale de soude. Dans ce bouillon porté à l'ébullition, on délaie 10 grammes d'amidon préalablement réduit en empois, puis on ajoute 2 gr. 5 de gélose, stériliser.

Sur ce milieu à la gélose molle, on ensemence en profondeur et on conserve les souches du streptocoque un mois, à la température du laboratoire.

En résumé, l'isolement du streptocoque se fait aisément, en cultivant le produit pathologique pendant 6 heures sur un bouillon riche en acides aminés, puis en ensemencant cette culture sur un milieu à la gélose sanglante. Les colonies de streptocoque hémoly-

tique se reconnaissent à leur aspect en grains de semoule, entourées d'un halo clair. Ensemencées en bouillon bilié à 10 %, elles ne poussent pas. La conservation du streptocoque peut être réalisée en ensemençant les souches sur bouillon ascite gélatiné ou sur gélose sanglante en tube incliné ou sur milieu à l'amidon de Blaizot.

CHAPITRE III

Pouvoir hémolytique.

Le caractère hémolytique des streptocoques a été observé pour la première fois par Bordet, en 1897, qui a noté dans l'infection streptococcique expérimentale du lapin l'existence d'une exsudation péritonéale rosée et l'hémolyse du sang. Ce caractère a été étudié ensuite par Marmorek, qui l'a donné comme spécifique du streptocoque ; puis, par Besredka, en 1901, qui a fait remarquer que c'était le seul microbe capable de déterminer l'hémolyse du sang, du vivant de l'animal, dans l'organisme même ; ce en quoi il diffère des microbes qui ne sont hémolytiques qu'*in vitro* (b. tétanique, pyocyanique, staphylocoque, typhique). Besredka a pu obtenir une hémolysine soluble dans les milieux de culture et a pu observer son activité vis-à-vis des g. r. du lapin, du cobaye, du mouton, du bœuf, du cheval, du chien. Depuis ce moment, l'hémolysine a fait l'objet de très nombreux travaux et nous allons essayer d'en analyser quelques-uns.

Moyens d'étude de la streptolysine.

Besredka a préconisé, pour l'obtention d'une bonne streptolysine, la culture en sérum sanguin, auquel il ajoute 1 à 2 gouttes de sang défibriné. Il a observé que plus un sérum passe facilement à travers les bougies, plus il convient à la préparation d'une bonne streptolysine; celle-ci est également plus active, si le sérum de lapin est utilisé comme milieu. C'est également le bouillon-sérum qu'utilisent Jupille, M'Léod, Nakayama. Quoique la streptolysine puisse être obtenue facilement dans tous les milieux qui conviennent au streptocoque, la présence d'albumine semble augmenter sa production. Von Hellens note, en effet, que l'addition de peptone à 5 % ou de sérum à 30 % ou de liquide d'ascite permet un accroissement considérable de l'activité hémolytique. Médaer et Robinson, qui ont étudié minutieusement la streptolysine se sont servis de bouillon additionné de 1 % de peptone et 3 gouttes de sérum de cheval par 5 cent. cubes de milieu. Llyal se sert de bouillon de chlorure de calcium, avec 16 % d'ascite.

Sur les milieux solides, la streptolysine exerce encore son activité. Schottmuller a préconisé l'emploi de la gélose fondue à 45 degrés, additionnée de 10 % de sang, mais, ainsi que le fait remarquer Becker, le phénomène de l'hémolyse est plus apparent sur de l'agar contenant de petites quantités de sang.

Pour obtenir plus de précision, on a préconisé l'emploi de méthodes qui permettent de mesurer l'activité hémolytique, M'Léod a mesuré cette activité en déterminant la dose minima hémolytique : c'est la plus petite quantité de culture qui produit en 24 heures à 37 degrés une complète hémolyse dans un centimètre cube d'une suspension de 5 % de corpuscules sanguins de bœuf lavés ; l'index hémolytique est défini par lui comme étant le nombre de centimètres cubes de la suspension de corpuscules à 5 % qui seraient complètement hémolysés par un centimètre cube de culture en 24 heures à 37 degrés.

Kerner mesure plus simplement la quantité d'hémolyse par la hauteur à laquelle s'élève le dépôt d'hémoglobine dégagée.

Méader et Robinson ont accompli leurs essais en ajoutant à 0 cmc. 5 de dilution à essayer, 0 cmc. 5 de globule de lapin à 1/20°, après un séjour au bain-marie de une heure à 37 degrés.

Brown, enfin, a préconisé l'ensemencement du streptocoque dans de la gélose additionnée de bouillon de veau et de 10 % de peptone, fondue à 45 degrés et additionnée de sang défibriné. Des tubes sont ensemencés avec une goutte ou deux de culture sur bouillon, de 24 heures et coulés dans une boîte de Pétri. La mesure de l'activité hémolytique se fait par le diamètre du halo clair développé autour des colonies profondes, après 24 heures d'étuve et après des séjours de 24 à 48 heures à la glacière.

Caractères de la streptolysine.

L'hémolysine est produite par les corps microbiens, mais elle peut diffuser dans les milieux de culture et agir, ainsi que l'a montré Besredka, puis Aronson et Ruediger, indépendamment du microbe lui-même. Von Hellens et Schlesinger ont constaté que l'hémotoxine est libérée lorsqu'on écrase les microbes centrifugés.

Elle est susceptible de passer à travers les filtres (Aronson, Besredka, Ruediger, M'Léod, Braun). Cependant, elle semble alors s'atténuer beaucoup. Jupille note que la streptolysine est moins active après filtration. Lévin rapporte qu'il avait mille fois plus d'hémotoxine dans le culot de centrifugation que dans le filtrat des cultures. Llyal n'a pu obtenir de filtrat hémolytique en se servant du Berkfeld serré. Nakayama, qui obtient des filtrats hémolytiques, constate que la filtration diminue beaucoup l'activité de la lysine. Des constatations analogues sont faites par Méader et Robinson. Le degré de filtration semble avoir une certaine influence sur la quantité d'hémotoxine du filtrat. Méader et Robinson notent de plus qu'une infusion de bouillon ayant passé sur terre d'infusoire avant l'ensemencement du streptocoque, permet la culture de celui-ci, mais ne permet pas d'y trouver une hémotoxine active. Si on agite une culture de streptocoque avec de la poudre fournie par le broyage d'un filtre, le pouvoir hémotoxique est diminué, donc cette substance est très labile et très affectée par la centrifugation et les secousses.

Elle est produite dans une zone assez large de concentration en ions hydrogène ; elle est produite en anaérobiose, comme en aérobiose (Braun). Le phosphore semble nécessaire pour sa production ; le streptocoque ne produit pas d'hémotoxine si on l'ensemence dans un milieu privé de phosphore. L'addition de lécithine empêche sa production ; la dextrine empêcherait l'hémolyse pour Becker, mais pas pour Dawis. Le glucose, à la dose de 0,5 à 1,5 % n'empêche pas

l'hémolyse (Barnes). D'après Méader et Robinson, des extraits d'organes (extraits de muscles ou de reins) favorisent la production d'hémotoxine.

L'hémolysine se produit en 7 ou 8 heures de culture (Kruif et M. Ireland, Stévens, Brady, Wert); elle persiste peu dans les milieux de culture où elle peut disparaître après 14 heures. On ne la trouve plus après 5 jours (Jupille). In vivo, d'après Breton, les premiers phénomènes d'hémolyse apparaissent 10 heures après l'injection et le maximum est atteint une heure après la mort. Si on recueille le sérum des lapins inoculés depuis 14 heures, ceux-ci sont fortement hémolytiques pour différentes races de globules, avec une affinité cependant pour les hématies des animaux infectés.

Elle est détruite par le chauffage prolongé et par l'ébullition en solution alcaline. Besredka note qu'elle résiste à 55 degrés, mais qu'elle est tuée à 70 degrés pendant deux heures. Elle est très résistante aux acides forts et aux alcalins. Sa production est indépendante de la production d'acides dans le milieu (Braun, Sékiguchi), car elle se produit avant l'acidification du milieu et la production d'une grande quantité d'acide peut être accompagnée d'une hémolysine faible.

Elle exerce son action vis-à-vis des globules rouges du cobaye, du lapin, du mouton, du bœuf, du cheval, du chien et de l'homme, avec une action moins rapide vis-à-vis des globules rouges de l'homme et du cobaye. Pour Besredka, il existerait plusieurs streptolysines, se comportant différemment, suivant le milieu dans lequel on la fait pousser. Ainsi, la streptolysine préparée avec du sérum de bouc dissoud les globules

rouges du cobaye, du lapin, de l'homme, mais pas ceux du bouc, du mouton, de l'oie ou de la poule. Préparée par culture dans du sérum de bœuf, l'hémolyse dissoud les hématies du lapin, du cobaye et de l'homme, mais ne dissoud pas ceux du bouc ou de la poule. L'hémolyse des globules est rapide, en moyenne 1 cent. cube de filtrat hémolyse 0 cent cube 5 d'une émulsion de globules de lapin à 5 %, en 15 à 40 minutes. Les zones claires développées autour des colonies sur boîte sont de 1 à 2 millimètres et à leur niveau, le microscope ne permet pas de voir autre chose que le stroma globulaire dépourvu d'hémoglobine. D'après Burnet et Weissenbach, le streptocoque non hémolytique donnerait une teinte rouge violacée sur le milieu à l'hémoglobine, le streptocoque hémolytique une teinte rouge brun. Pour Hauduroy, le milieu à l'hémoglobine vire au brun en 24 ou 48 heures, et l'oxyhémoglobine a subi des transformations : diminution de l'oxyhémoglobine et aussi de la méthémoglobine alcaline.

Le streptocoque hémolytique possède la propriété de l'hémolyse dès son isolement à partir de l'organisme et le conserve longtemps sur les milieux artificiels. Clawson note qu'il peut se conserver trois ans, cependant Valentine a noté une inhibition d'hémolyse momentanée chez les souches de streptocoque.

Les relations entre l'activité hémolytique et la virulence ont donné lieu à de nombreuses discussions. Tout d'abord, on a pensé que les streptocoques hémolytiques étaient les seuls virulents. En réalité, les relations entre l'intensité de l'hémolyse et l'activité pa-

thogène ou la virulence sont loin d'être établies Schottmuller, Devach et Jupp, Kaeng Meister n'ont pas trouvé de relations étroites entre l'hémolyse et la virulence; cependant, la propriété hémolytique semble s'accroître ou réapparaître, si elle avait disparu, lorsqu'on fait des passages sur l'animal (Nakayama).

Nature de la streptolysine.

Pour Ruédiger, c'est une substance organique, peut-être une globuline, qui peut être séparée du sérum par du sulfate de magnésium à 35° ou par saturation avec du sulfate d'ammonium. Elle est détruite par la digestion peptique, non dialysable et composée d'un groupe haptophore et d'un groupe toxophore, fermement attachés l'un à l'autre. Le groupe haptophore peut être neutralisé avec le sérum de poulet; le groupe toxophore est détruit par le chlorure de zinc.

Pour Walbum, une prolysine est formée par une cellule bactérienne et activée par quelque chose qui se trouve dans la peptone, le sérum ou le liquide d'ascite. C'est aussi l'opinion de Von Hellens.

Pour Méader et Robinson, l'hémotoxine a pour origine :

a) Un composé phosphoré ;

b) Une substance inconnue présente dans les tissus, dans les humeurs, et soluble dans l'eau. Quant à sa nature même, on peut dire simplement qu'elle n'est pas une enzyme.

Antistreptolysine.

La recherche de la production d'une antistreptolysine par immunisation de l'animal, échoue toujours, ainsi que l'ont constaté Braun, Ruédiger, M'Léod. Pour Braun, le sérum du lapin normal et du cheval renfermerait une antilysine.

Classifications basées sur l'hémolyse.

En dehors de la classification de Schottmuller en streptocoques hémolytiques et non hémolytiques, on peut citer les recherches de Brown, qui classe les streptocoques en :

1° Les streptocoques α , qui sont probablement des viridans;

2° Les streptocoques β , qui sont fortement hémolytiques, donnant sur le milieu dont nous avons donné plus haut la formule des colonies entourées d'une zone décolorée, de 2 mm de diamètre, et au niveau de laquelle aucun globule rouge n'est visible au microscope. Après 48 heures d'étuve, cette zone est un peu plus large, mais pas beaucoup plus accentuée qu'en 24 heures ;

3° Les streptocoques α' , avec zone d'hémolyse moins accentuée, brumeuse, au niveau de laquelle reste un petit nombre de globules peu nombreux ;

4° Le type γ qui groupe des streptocoques non hémolytiques.

Hauduroy a également tenté de classer des streptocoques en : fortement hémolytiques et moyennement hémolytiques.

*Autres actions du streptocoque
sur les éléments figurés du sang.*

Ruediger a observé que le filtrat de culture des streptocoques virulents peut enrayer la destruction des streptocoques non virulents par les leucocytes. M^r Léod note un effet destructeur des leucocytes *in vivo*, mais il n'a pas réussi à démontrer l'existence de cette action destructive dans le filtrat. Nakayama a étudié la leucocydyne streptococcique. C'est une substance soluble produite en bouillon sérum de chèvre ou de cheval en 10 à 24 heures de culture. Elle est détruite à 58 degrés pendant 30 minutes, elle agit à 37 degrés, mais également à la glacière. Un sérum anti-leucocidique n'exerce pas son action uniquement contre elle, mais possède une propriété opsonique très forte contre le streptocoque. Longs note qu'*in vivo* les injections intraveineuses au lapin de streptocoques hémolytiques produisent des effets rétrogrades sur les leucocytes amphophiles et sur les myélocytes. Si les germes sont de virulence moindre, ils peuvent produire une déviation à gauche de la figure d'Arnett, enfin le streptocoque hémolytique peut produire une dégénérescence gélatineuse de la moelle et également l'hyperplasie des cellules phagocytes de la rate.

Action sur la coagulation : Gratia a noté à propos des actions des microbes en général sur la coagulation du sang, que le streptocoque diminue le plus souvent la coagulabilité. Pour Hauduroy, certaines souches diminuent la coagulabilité, d'autres l'augmentent.

*Caractères hémolytiques
des streptocoques étudiés.*

Nous avons étudié les caractères hémolytiques de nos souches en les cultivant sur la gélose additionnée de 5 % de sang de cheval et sur le bouillon sang. Pour quelques souches seulement, nous avons employé la technique de Brown ; quelquefois, nous avons étudié l'hémolyse à l'égard du sang de lapin et nous n'avons pas noté de modification dans la propriété hémolytique de nos microbes. Tous les streptocoques que nous avons eu entre les mains sont hémolytiques. Ce caractère a été constaté dès l'isolement de chaque souche et il a été contrôlé dans la suite, après de très nombreux repiquages. Par la netteté de la zone claire, de 2 à 3 $\frac{m}{m}$ de diamètre, développée autour des colonies, nos microbes se classeraient dans le groupe des streptocoques β de Brown. Nous avons observé une fois, pour les deux souches 101 et 102 prélevées à quelques jours de distance chez la même malade, au niveau de localisations différentes, une inhibition passagère de l'hémolyse. En effet, la première culture de chacune de ces deux souches sur gélose sang de cheval n'a pas montré de halo hémolysé autour des colonies, dont l'aspect était cependant classique. Réensemencées toutes deux sur le même milieu, elles se sont montrées fortement hémolytiques et n'ont pas perdu, depuis 12 mois environ, cette propriété.

La presque totalité de nos microbes ont conservé leur propriété plus de 3 ans, sans subir de passages sur l'animal, et pour toutes celles-ci, il n'a pas été noté de modification très considérable dans leur activité hémolytique. Pour 24 souches, au contraire, les souches 21, 34, 28, 79, 22, 29, 83, 7, 66 et 67, 65, 1, 6, 18, 32, 42, 72, 61, 107, 129, 33, 35, 82, 117, l'activité hémolytique a diminué avec le vieillissement. Toutes étaient cependant très hémolytiques à l'origine. D'ailleurs, la souche 66 s'est montrée, lorsque nous l'avons isolée par hémoculture, la souche la plus hémolytique que nous ayons rencontré. 50 cent. cubes de bouillonensemencé avec 10 cent. cubes de sang ont poussé avec hémolyse en 12 heures ; et en 48 heures, le milieu s'est clarifié complètement par destruction absolue de l'hémoglobine. Quoiqu'il en soit, ces souches ne donnent actuellement, après 3 ans d'entretien sur milieu de conservation, qu'une zone à peine décolorée autour des colonies. Par le peu d'étendue de cette zone et par l'incomplète hémolyse du sang à son niveau, nous classerions actuellement ces souches dans le groupe α' de Brown. Il convient de dire que quelques-unes d'entre elles, inoculées à la souris, ont retrouvé leur propriété hémolytique, après un ou deux passages et se sont montrées de nouveau capables d'hémolyser le sang de cheval avec intensité.

CHAPITRE IV

Culture en présence des hydrates de carbone.

1. — Fermentation des hydrates de carbone.

Les auteurs qui ont étudié cette action ont tous pensé pouvoir conclure de leurs résultats à une classification des streptocoques, comme cela a été fait pour les bacilles du groupe typhique et les bacilles dysentériques. Gordon, le premier, a fait des recherches systématiques, en 1905 ; puis, Salomon, Bergey, Hopkins et Lang, Kligier, Blake, Hollmann, Andrews et Horder, Jensen, étudient avec beaucoup de soins, sur une grande variété de sucres les actions fermentatives des streptocoques.

Blake emploie le bouillon de macération de viande, avec 2 % de peptone et 1 % de sucre à étudier. Il recommande de chauffer le sucre le moins possible, pour obtenir la stérilisation du milieu ; les résultats notés

après 5 jours, par le virage d'un indicateur (tournesol ou fuchsine), indiquent l'attaque du sucre. Blake s'est assuré que celle-ci est certaine, s'il s'est produit une augmentation d'acidité de 1,2.

Hiss se sert d'un milieu fabriqué, en ajoutant à une partie de sérum de bœuf, trois parties d'eau. On chauffe à 100 degrés, puis on ajoute 1 % de sucre à étudier; on stérilise par chauffage discontinu (3 jours à 100 degrés pendant une heure) ; c'est le milieu de Hiss qu'emploie également Hollmann, qui se sert des indicateurs d'Andrade. Hauduroy reproche à ces techniques la stérilisation par la chaleur, qui modifie la composition de certains sucres très fragiles ; or, comme la filtration modifie la concentration des solutions, il recommande de préparer d'abord la solution de sucre, en opérant de façon aussi aseptique que possible ; le sucre pesé aseptiquement est dissous dans de l'eau distillée stérilisée et ajouté au milieu extemporanément préparé. De plus, comme la lecture du virage dans les milieux liquides est difficile à faire, il recherche la fermentation sur de la gélose coulée en boîte de Pétri. Il nous a semblé que les milieux liquides, avec indicateur à virage très précis, sont cependant préférables et la notation y est plus facile que sur les milieux proposés par Hauduroy.

Les résultats obtenus par les auteurs sont assez difficiles à juger, car beaucoup s'adressent à tous les streptocoques, sans la distinction nécessaire entre les streptocoques hémolytiques et les non hémolytiques. La plupart comprennent en outre des entérocoques, qui semblent avoir été ignorés des auteurs anglais et

américains jusqu'à ces dernières années ; enfin, les classifications proposées s'appuient non seulement sur les propriétés fermentatives, mais aussi parfois sur des aspects morphologiques et souvent sur des indications d'origine. Ces classifications ont d'ailleurs abouti à une complexité excessive et même à certaines contradictions.

Gordon examine 300 streptocoques, dont 22 proviennent de la salive. Il distingue 48 groupes ; il est vrai que dans un travail plus récent (1922), il réduit la classification des streptocoques en 3 groupes d'après les caractères suivants :

	Hémolyse	Raffinose	Mannite
Streptocoque pyogène ou hémolytique	+	—	—
Streptocoque salivarius ou viridans..	—	+	—
Streptocoque fécalis ou entérocoque..	—	—	+

Andrews et Horder aboutissent aux résultats suivants :

	Mannite	Saccharose	Lactose	Raffinose	Inuline	Salicine	Coniférine
St. Equinus...	0	±	0	0	0	±	±
Mitis.....	0	+	+	0	0	±	±
Pyogène.....	0	+	+	0	0	+	+
Salivarius.....	0	+	+	±	0	0	0
Anginosus.....	0	+	+	±	0	0	0
Fœcalis.....	+	+	+	0	0	+	+

Salomon fait 2 groupes : streptocoque pyogène et streptocoque mucococcus, chacun d'eux divisé en 2 sous-groupes suivant que le microbe attaque ou non la glycérine, la mannite, l'arabinose et le raffinose. Bergey aboutit à la formation de 8 groupes.

Winslow cherche à montrer qu'il existe trois variétés spécifiques : ceux qui fermentent seulement les monosaccharides, ceux qui fermentent les mono et les di-saccharides, ceux qui fermentent en outre les tri-saccharides.

Hopkins et Lang avec 105 échantillons classent leurs streptocoques en :

	Saccharose	Lactose	Raffinose	Inuline	Salicine	Mannite
1. Type pathogène.						
2. Type saprophyte :						
a) salivarius 1.....	+	+	0	0	+	0
salivarius 2.....	+	+	+	0	0	0
salivarius 3.....	+	+	+	0	+	0
b) mitis.....	+	+	0	0	0	0
c) foecalis.....	+	+	0	0	+	+

Jensen et Holth, dans un travail très documenté paru en 1905, étudient en outre des sucres classiques, des alcools polyvalents variés et des glucosides. Ils considèrent ces recherches comme d'une grande valeur pour une classification.

Llyal note que le streptocoque hémolysant fermente toujours la salicine.

Hollmann divise les streptocoques hémolysants en :

Streptocoques faisant fermenter le lactose	{	mannite	{	+	{	salicine + st. infréquens
				—	{	salicine + pyogène
						salicine — anginosus
Streptocoques ne faisant pas fer- menter le lactose	{	mannite	{	+	{	salicine + hémolyticus 2
				—	{	salicine + équi
						salicine — rubacidus

Blake ne distingue pas de groupe spécial parmi les streptocoques hémolysants ; il se contente de noter que ceux-ci attaquent à peu d'exceptions près, le lactose, le saccharose et la salicine.

Barnes, étudiant 51 variétés, essaye de les classer dans 11 groupes d'après Hollmann.

Lévaditi observe que sur 40 échantillons de streptocoques de plaies de guerre, on peut répartir les streptocoques en 2 catégories : streptocoques typiques ou groupe streptocoques pyogènes n'agissant que sur la mannite ; streptocoques aty-

piques non hémolytiques et non pathogènes et jouissant d'un pouvoir fermentatif abérant sur les hydrocarbonés.

Havens note que sur 120 races, 80 % ont fait virer le lactose, 20 % le lactose et la salicine, et il n'observe pas de relations entre les réactions sucrées, la variété hémolytique, la virulence ou les réactions d'agglutination.

Au contraire, pour Floyd et Wibach, les streptocoques très virulents possèdent des propriétés fermentatives légères et ils rapportent un groupe de streptocoques pathogènes caractérisés par un défaut complet d'activité sur les sucres.

Dochez, Avéry, Lancefield, notent une relation entre les réactions sucrées et les types sérologiques établis par les réactions d'agglutinations.

Des variations dans les actions fermentatives pour une même souche ont été notées et ceci fait douter de la valeur des classifications proposées. Blake exige que les actions sur les sucres soient recherchées aussitôt que les streptocoques ont été isolés.

Gordon fait remarquer que les changements qui surviennent au cours des cultures sur milieux artificiels n'infirmement pas la valeur d'un caractère et sur 11 streptocoques soumis à des passages sur la souris, 2 accusent des changements (acquisition de la fermentation de la salicine, perte de la propriété de réduire le rouge neutre).

L'instabilité de l'action sur les sucres a été observée surtout par Walker. D'après lui, un streptocoque essayé sur 12 sucres a présenté en 6 mois des changements vis-à-vis de 5 de ces hydrates de carbone, 5 streptocoques cultivés en présence d'inuline ont d'abord été actifs, puis se sont montrés capables ensuite de le faire fermenter ; en même temps qu'ils devenaient actifs vis-à-vis de plusieurs autres sucres. Quand des streptocoques différents sont cultivés pendant un temps assez long, dans les mêmes conditions et avec les mêmes substances nutritives, ils tendent à donner les mêmes réactions par une sorte de convergence. Des modifications analogues ont été notées par Beatties et Yates et aussi par Thro, qui échoue à garantir des résultats uniformes,

Aussi, comme le font remarquer Burnet et Weissenbach, doit-on considérer ces classifications trop complexes, sans relations avec les autres caractères, variables elles-mêmes suivant certaines souches, comme ne pouvant pas avoir de signification trop absolue. De l'étude de nos streptocoques, nous avons pu nous convaincre également que les réactions des hydrates de carbone sont trop contingentes et ne peuvent servir ni à une classification, ni à fixer absolument les propriétés spécifiques de ces bactéries. Nous avons entrepris l'étude de 85 souches à l'égard de plusieurs sucres, et pour 80 streptocoques au moins, nous avons étudié la fermentation de 23 hydrates de carbone différents. Nos résultats sont présentés sous forme de tableau (tableau II), que l'on trouvera à la fin de ce travail ; ils ont été obtenus avec la technique suivante.

Recherches personnelles.

Technique.

Nous avons étudié l'action sur les hydrates de carbone suivants :

Alcool éthylique, Dulcite, Mannite, Glucose, Galactose, Lévéulose, Saccharose, Lactose, Maltose, Tréhalose, Arabinose, Xylose, Raffinose, Gomme arabique, Amidon, Dextrine, Inuline, Glycogène, Glycérine, Salicine, Arbutine, Amygdaline et Esculine.

Ces sucres, pesés aussi aseptiquement que possible, sont solubilisés dans l'eau distillée stérile en proportions convenables, puis tyndalisés trois fois à 80 degrés et enfin addi-

tionnés au milieu de culture à la dose de 1,5 %. Le milieu auquel est additionné nos sucres est le bouillon levure, qui est du bouillon de veau ayant macéré à l'étuve, en présence de levure de bière et additionné de peptone de panse Martin. Ce milieu ne réduit jamais la liqueur de Fehling. La neutralisation du milieu est opérée jusqu'à l'obtention d'un Ph. de 7,4 ou de 7,6, à l'aide des indicateurs à la phénolsulfonéphthaleine ou au bleu de bromothymol, donnant des teintes comparées à des échelles type Sørensen. L'indicateur ajouté au milieu est généralement du bleu de bromothymol dont le virage est très net pour des Ph immédiatement inférieurs à 7. De plus, cet indicateur n'attaque pas certains sucres, comme le tournesol ; il est ajouté à la dose de 0,1 d'une solution alcoolique à 0,1 %, pour 5 cent. cubes de milieu.

La lecture des résultats se fait après 24 heures, 48 heures, 3 jours d'étuve à 37°7. Les tubes sont conservés à l'étuve 10 jours environ, pour s'assurer qu'aucune fermentation tardive ne se produit ; toutes nos expériences sont faites en séries et l'étude d'un même sucre le même jour avec tous les microbes. A la fin de l'expérience, on vérifie l'absence de contamination dans les tubes à réaction, en ensemençant une goutte sur gélose ordinaire en boîte de Pétri. Enfin, il n'est tenu compte des résultats que lorsque la culture est suffisante.

L'étude des glucosides est faite en recherchant :

1° Le virage d'un indicateur ajouté à un milieu de Ph 7,4 ou 7,6 au départ ;

2° La recherche, dans des tubes non additionnés d'indicateurs, du phénol libéré dans l'action fermentative. Ce phénol est recherché en acidifiant la culture avec l'acide acétique, puis en l'additionnant d'éther sulfurique, qui est décanté et évaporé jusqu'à ce que l'on obtienne les cristaux du phénol, sur lequel on pratique les réactions correspondantes. Ainsi, pour la salicine, il a été retrouvé la saligénine colorée en bleu indigo avec les sels fériques, et en rouge avec l'acide sulfurique concentré. Pour l'arbutine, il a été obtenu des cristaux d'hydroquinone susceptibles de permettre en solution le développement d'une plaque photogra-

phique. Pour l'esculine, il a été obtenu l'esculétine, donnant, avec le citrate de fer, une coloration noire. Mais, en général, la présence du phénol est très apparente dans les tubes sans indicateur, si l'on ajoute à ceux-ci un peu de soude pour les réalcaliniser. On voit alors, s'il y a de l'hydroquinonone après fermentation de l'arbutine, le milieu prendre une teinte brune plus ou moins foncée ; s'il y a de l'esculétine, après fermentation de l'esculine, le milieu prendre une teinte jaune or extrêmement apparente. Enfin, pour l'esculine, un moyen simple de juger sa fermentation consiste à rechercher la disparition de la fluorescence bleue normale de la solution d'esculine.

Ayant eu l'occasion d'étudier des milieux à PH élevé (8,2 et 8,4), nous avons été frappés des variations qui apparaissent dans les actions fermentatives de divers streptocoques, vis-à-vis de l'arbutine. En partant d'un milieu à PH élevé et en ensemençant dans ce milieu certains streptocoques, on assiste, s'il y a de l'arbutine, à un véritable caméléonage du milieu : le dédoublement de l'arbutine en glucose et hydroquinone entraînant un abaissement du PH par fermentation du glucose libéré, puis secondairement une alcanisation du milieu, qui survient, suivant les souches, en 24 ou 48 heures, et qui révèle alors l'hydroquinone par la teinte brune, qui se fonce progressivement. Ce caméléonage est plus apparent avec des cultures à PH élevé ; il peut se produire avec des PH inférieurs, mais il est plus long à apparaître.

Résultats.

Nos résultats sont présentés dans le tableau II.

Sur ce tableau, l'absence de fermentation est notée par un zéro. La fermentation est indiquée d'après le nombre de jours après lesquels elle s'est produite ; le chiffre indiqué en face du nom de la souche indique ainsi qu'une action fermentative nette est apparue après autant de jours d'étuve.

On voit, à la lecture de ce tableau, que les réactions de fermentation permettent difficilement la constitution d'une classification des streptocoques. Nos souches pourraient se répartir en deux groupes, dans d'autres classifications, suivant leur activité vis-à-vis du lactose :

Streptocoques pyogènes (Holmann, Andrews et Horder), faisant fermenter le sucre de lait.

Streptocoques équi (Holmann), ou streptocoques équinus (Andrews et Horder), inactifs sur le sucre de lait.

Les souches inactives sur le lactose n'ont aucun rapport avec l'espèce équine, une seule souche d'origine équine est comprise dans notre tableau de fermentation ; c'est la souche 13 (Rat), qui fermente le lactose.

D'après leurs autres réactions, elles se classeraient indistinctement dans les streptocoques infrequens, hémolyticus 1, anginosus, hémolyticus 2 et 3 et rubacidus de Holmann. Pour notre part, c'est seulement à l'aide de notre classification sérologique, que nous exposerons plus loin, que nous sommes arrivés à dis-

tinguer certaines souches présentant quelques affinités de fermentation ; *c'est ainsi qu'un groupe composé des souches 2, 7, 21, 34, 65, 66, 67, 83, s'individualise par les caractères suivants : fermentation de la mannite non fermentation du lactose, du maltose, de l'amidon et de la salicine.* Cette dernière action est d'autant plus à noter que ces germes fermentent fortement et rapidement : l'arbutine, l'esculine et l'amygdaline. Or, l'arbutine présente, avec la salicine, des points de comparaison que les chimistes ont souvent relevés. A ce groupe, s'adjoignent les souches (22-90) et 29 (Berg), présentant les mêmes réactions, sauf la fermentation du lactose et la non fermentation du saccharose. Toutes ces souches se classent, comme nous le verrons plus loin, dans le même groupe sérologique. Toutes ont aussi la particularité de donner des cultures sur gélose plus humides et de donner en bouillon un dépôt en vrille, comme nous l'avons déjà noté. Aucun autre groupe ne peut être individualisé nettement.

On doit cependant retenir que les streptocoques :

1° *Fermentent sans exception : le glucose, le galactose, le lévulose et la tréhalose ;*

2° *Fermentent presque toujours : le saccharose, l'arbutine et la salicine ;*

3° *Fermentent le plus souvent : la maltose, l'amidon et la dextrine ;*

4° *Fermentent quelquefois : le lactose, la mannite, l'amygdaline et l'esculine ;*

5° *Presque jamais : la glycérine, l'arabinose et l'inuline ;*

6° *Jamais :: l'alcool, la dulcite, la xylose, la raffinose et la gomme arabique.*

Enfin, il faut signaler que certaines fermentations, en particulier celles qui s'exercent sur les hydrates de carbone colloïdaux (amidon, dextrine), sont lentes.

2. — **Action des hydrates de carbone sur certains caractères des streptocoques. Streptocoques chromogènes.**

La présence de certains sucres dans le milieu modifie la végétation du streptocoque. C'est ainsi que l'addition de glucose rend le milieu plus riche, ainsi qu'on le constate en employant, par exemple, le milieu T, qui est un excellent milieu de culture pour le streptocoque, qui a une tendance, alors, à donner des cultures plus homogènes, ainsi d'ailleurs que sur les milieux renfermant la dextrine.

On a recherché l'influence du sucre sur la production de la streptolysine. Benthin, employant 13 variétés de streptocoques, observe une inhibition de l'hémolyse, lorsque le glucose est additionné à la gélose sanglante. Pour Barnes, le glucose ne produit pas d'inhibition du pouvoir hémolytique, lorsqu'il est à

moins de 2 % dans le milieu. Pour Becker (contredit par Dawis), la dextrine empêche l'hémolyse. Rappelons que l'augmentation du glucose augmente le pigment vert du streptocoque viridans en gélose sanglante (Ruediger, Krove, Sullival).

L'influence de la culture en milieu sucré sur la fermentation des hydrates de carbone a été notée par Walker et citée déjà plus haut. Notons que 5 streptocoques étudiés par cet auteur et cultivés en présence d'inuline sont, d'inactifs, devenus actifs, vis-à-vis du saccharose, de la raffinose et de la mannite.

Streptocoques chromogènes.

L'action la plus nette, semble-t-il, est celle que joue la présence d'amidon pour faire apparaître, chez certains streptocoques hémolytiques, un pouvoir chromogène. Pasqualle avait déjà observé autrefois qu'il existe des streptocoques qui donnent en gélatine et en anaérobiose un pigment brun jaune. Lundstrom a trouvé autrefois un streptocoque donnant une coloration rouge sur gélatine (streptocoque Ruber). En cultivant un certain nombre de nos souches sur le milieu de Blaizot (gélose molle à l'amidon), Paul Durand a pu constater que certains streptocoques donnent, en anaérobiose relative et en présence d'amidon, des colonies jaune clair, puis jaune or. 13 st., les souches 42 Bret., 61 Cond., 72 Laig., 1, Mante., 31 Pl., 1,33 Lep., 36 Derib. (6 nov), 107 Clem., 117 Dev., 129 Rat Ict., 82 Gaud., 18 Nur., présentent cette propriété

qui se retrouve constamment dans les repiquages successifs et dans les mêmes conditions. Cette propriété a été observée par P. Durand et P. Giraud, qui ont indiqué que la façon la plus simple pour constater le pouvoir chromogène d'un streptocoque consiste à l'ensemencer en piqûres profondes dans un tube contenant de la gélose additionnée de fécule ou d'amidon (0,5 ou 1 %). Les colonies les plus profondes apparaissent en jaune clair, au bout de 24 heures d'étuve à 37 degrés ; les jours suivants, la coloration devient plus intense et s'étend en hauteur. Les colonies qui se trouvent dans la partie la plus superficielle du milieu, en contact avec l'air, restent blanches. Ensemencé à la surface de gélose à la fécule, le streptocoque ne produit pas de coloration. D'ailleurs, l'influence empêchante de l'oxygène peut encore être démontrée par l'expérience suivante : on prépare deux tubes de gélose inclinés à l'amidon, que l'on sème en surface avec un st. chromogène, puis, dans l'un d'eux, maintenu vertical, on verse de l'huile de vaseline stérilisée. Après 24 heures d'étuve, on voit, seulement dans la culture sous huile, que les colonies sont jaunes or, puis ocre, ou brique. Il semble aussi que la fécule déclanche la production de pigment qui se continue ensuite d'elle-même, indépendamment d'hydrate de carbone, pendant un certain temps. Ce pigment est adhérent au corps microbien et non diffusible dans le milieu ; le pouvoir chromogène, recherché dans des milieux où l'amidon est remplacé par du glycogène, ne donne que des résultats douteux, s'il est remplacé par l'inuline, des résultats négatifs enfin si, au milieu contenant de

la fécule, on ajoute 1 % de glucose. Une souche chromogène ne produit plus de pigment.

Cette propriété particulière de certains streptocques hémolytiques est très intéressante, car, comme le fait remarquer Paul Durand, elle montre la production d'un pigment par des microbes aérobies facultatifs, en culture anaérobie ; fait assez nouveau, puisque la production de pigment par le bacille pyocyanique, le micrococcus prodigiosus, le bac. violaceus de Macé, les germes rouges étudiés par Harusson et Barlow, Clerc et Sartory, Omélianski, le bac. polychromogène de Macé et Thiry, est empêchée par l'absence d'oxygène. Il est vrai que, pour ces chromogènes, la présence de certaines substances dans le milieu de culture (asparagine, amidon, dextrine, sels de fer, phosphates) est favorable. Nous avons observé les mêmes faits que Paul Durand et nos souches, conservées depuis un an et demi dans la gélose molle à l'amidon, ont présenté le pouvoir chromogène de façon constante ; nous avons pu observer, avec la souche 117 Dev., que cette propriété apparaît dès l'isolement, à partir de l'organisme. Le pouvoir chromogène semble d'autant plus intense que le milieu à la fécule dans lequel les souches sont ensemencées renferme plus de substances grasses mal décantées au moment de la préparation du bouillon. Dans ces conditions, on voit apparaître un pigment extrêmement intense et les colonies profondes donnent en 24 heures une teinte rouge brique qui se fonce les jours suivants.

Nous avons recherché parmi nos autres souches l'existence d'un pigment analogue en culture anaéro-

bie, dans des milieux renfermant différents hydrates de carbone. Il semble que quelques souches donnent irrégulièrement, en gélatine additionnée de mannite ou de gomme arabique, quelques colonies jaune clair, mais qui sont bien loin d'égaliser l'intensité du pigment des streptocoques chromogènes cultivés en gélose à l'amidon.

CHAPITRE V

Agglutination.

Classification en types sérologiques.

Van de Velde a signalé, en 1897, que le sérum des animaux immunisés avec du streptocoque possède la propriété agglutinante vis-à-vis de la souche qui a servi à l'immunisation. Il a remarqué que cette propriété s'exerce d'une façon très élective et il s'est demandé s'il n'aurait pas ainsi un moyen de reconnaître si un microbe donné est justiciable ou non d'un sérum. Tavel a formulé, après lui, la même opinion. Mais dans les essais de réalisation pratique de cette hypothèse, on s'est heurté à des difficultés telles que l'agglutination du streptocoque est tombée en désuétude et que l'on a renoncé, au moins pendant longtemps, à établir une classification sur cette base. Van de Velde lui-même a pu écrire que le fait que le streptocoque peut s'agglutiner différemment, suivant les cas, est de nature à enlever une grande partie de sa valeur à la réaction d'agglutination comme critérium

de classification. En 1902, cependant, Meyer a utilisé le sérum d'animaux immunisés avec un streptocoque et il a trouvé que tous les streptocoques humains sont agglutinables par ce sérum, avec une différence cependant pour les microbes de la scarlatine et des suppurations. Il a tenté alors de classer les streptocoques en deux groupes, les streptocoques des angines et les streptocoques des suppurations. Plus tard, tous ceux qui ont cherché à identifier le streptocoque de la scarlatine ont encore eu recours à l'agglutination pour établir sa spécificité. Moser et Von Pirket ont admis que les streptocoques de la scarlatine sont tous agglutinés fortement par le sérum des chevaux immunisés avec l'un d'eux. Salge et Hasenknof ont observé l'agglutination des streptocoques des scarlatineux par le sérum des malades, faits contestés au moins dans leur généralité par Dopter, Zogichen et Weaver.

Aronson a agglutiné des streptocoques provenant d'angine, de scarlatine, d'infection puerpérale, d'érysipèle, avec le sérum d'animaux vaccinés. Neufeld a immunisé des lapins et a agglutiné avec leur sérum des souches diverses. Il a constaté que quelquefois un sérum agglutinait mieux un streptocoque étranger que celui avec lequel il avait été préparé. Neufeld cultivait les microbes destinés aux injections en bouillon ascite, culture qui lui servait également pour l'agglutination. Peut-être a-t-il obtenu aussi des sérums capables de donner des précipitines, en présence de l'ascite, ce qui expliquerait que toutes les souches qu'il a étudiées aient été agglutinées par un même sérum monovalent.

A la suite de Neufeld, on est resté longtemps avant de faire de nouvelles tentatives, car, à côté des difficultés que déjà Van de Velde et Neufeld ont relevées, il faut tenir compte de ce que le streptocoque pousse spontanément en amas, et qu'ainsi il paraissait très ardu de se baser sur l'agglutination pour régler le différend entre les unicistes et les dualistes. Il faut arriver à ces toutes dernières années, pour trouver d'autres exposés de tentatives d'agglutination du streptocoque.

Nakayama, en 1919, étudie 9 souches, provenant surtout d'angines de la scarlatine ; il immunise des lapins et recherche l'agglutination des souches, cultivées dans le bouillon dextrosé, centrifugées, après 24 heures de culture et émulsionnées dans l'eau salée. Pour obtenir des émulsions stables, il les agite avec des perles de verre. Les résultats sont notés après deux heures de séjour des réactions à 37 degrés et 24 heures de séjour à la température de la chambre. Enfin, ces expériences sont suivies de la saturation des agglutinés. On lit dans ses résultats que deux souches non hémolytiques n'ont saturé aucun des six sérums préparés avec des microbes hémolytiques, et que ceux-ci se classent en deux types groupant chacun trois souches, d'après les tests de saturation des agglutinines. Malheureusement, ces résultats sont basés sur l'étude d'un trop petit nombre de souches pour pouvoir servir à une classification. D'ailleurs l'auteur lui-même n'a entrepris ces recherches que dans le seul but d'établir ou de nier la spécificité du streptocoque scarlatineux.

Havens étudie les streptocoques provenant de gorges, bronchites, rougeoles, crachats, empyèmes, blessures ; il immunise des lapins avec le culot de centrifugation de culture sur sérum et après 9 injections intra-veineuses pratiquées en trois séries de trois jours consécutifs il obtient des sérums agglutinants de 1/5000 à 1/10000. Pour obtenir des cultures homogènes servant à l'agglutination, il cultive ses microbes sur bouillon simple additionné de 10 % de sang défibriné. Les résultats lus après quatre heures de séjour à 35 degrés et dix-huit heures de glacière, l'amènent à classer les streptocoques hémolytiques en trois types :

L'un groupant 8 souches, l'autre 16 souches, le troisième 5 souches.

Havens n'a pas fait la saturation des agglutinines, mais des expériences de protection, et l'étude du pouvoir bactéricide de ses sérums, confirment ces résultats.

Dochez, Avery, Lancefield, en 1919, étudient 125 souches provenant pour la plupart de broncho-pneumonies consécutives à la rougeole ; leurs souches, toutes hémolytiques ne fermentent pas l'Inuline et sont de virulence variable. Comme ils ont accusé le lapin de fournir un sérum peu spécifique pour l'agglutination du streptocoque, ils immunisent des moutons dont les sérums arrivent à des taux d'agglutination toujours supérieurs à un millième avec la souche type. Pour obtenir des cultures homogènes et stables, ils remarquent qu'en lavant un streptocoque dans l'eau distillée, la floculation spontanée qui se produit

lorsqu'on ajoute du chlorure de sodium à une concentration supérieure à 0,06 % ne se produit plus, si on ajoute du phosphate de soude ; ils utilisent pour cultiver leurs microbes, un milieu additionné de phosphate de soude dont la formule est la suivante :

Mettre 0 k. 500 de viande de bœuf hachée à macérer une nuit à la glacière dans un litre d'eau ; exprimer, puis faire bouillir pendant 30 minutes ; filtrer, puis compléter par de l'eau la perte due à l'évaporation ; ajouter 1 % de peptone et 2 % de phosphate de soude ; faire bouillir pendant 20 minutes. Ajuster à Ph. 7,6, stériliser à 115 degrés pendant une demi-heure.

Sur ce milieu la plupart des streptocoques poussent de façon homogène ; les cultures sont alors centrifugées puis lavées, et enfin émulsionnées dans le bouillon. Quelques souches cependant restent invinciblement granulaires et ne peuvent être étudiées. Les réactions d'agglutination lues après une heure de séjour à 55 degrés ont permis à Dochez, Avery et Lancefield de classer 85 souches en 4 types. Parmi les 40 souches non classées, deux autres types nouveaux semblent cependant se dégager à la lecture de leurs résultats.

Les types ainsi isolés donnent vis-à-vis des hydrates de carbone des réactions parallèles, trois types fermentent le lactose et la salicine, mais ni la mannite, ni l'inuline, ni la raffinose ; un type fermente le lactose, la salicine et la mannite. Ces auteurs ont fait enfin des réactions de protection avec 31 souches classées, ils ont observé que pour obtenir un sérum protecteur il faut employer beaucoup d'animaux, car

quelques uns seulement donnent des résultats permettant des expériences précises. Les sérums protecteurs n'ont d'action que vis-à-vis des souches correspondantes au type utilisé dans l'immunisation ; ils ont rencontré exceptionnellement des souches contre lesquelles tous les types de sérums apportent une protection

Cependant les résultats de Dochez, Avery et Lancefield doivent supporter une objection : les souches qu'ils ont utilisés ont, semble-t-il, été recueillies dans une communauté limitée et pendant le cours d'une épidémie de broncho-pneumonie consécutive à la rougeole. Peut-être n'ont-ils observé qu'un nombre restreint de types de streptocoques qui étaient justement les agents de l'épidémie de broncho-pneumonie qu'ils étudiaient.

Parmi les recherches plus récentes, on peut citer Russen et Herrold (1922) qui ont obtenu des cultures dans la gélose ascite phosphatée et qui font entrer les deux tiers des streptocoques qu'ils ont étudiés dans deux groupes, au point de vue des test d'absorption. Roos et Mag Gray (1922) préconisent la culture dans le bouillon sérum ayant un Ph. de 7,8. De cette façon les streptocoques centrifugés et lavés donnent un bon antigène ; citons encore Hodge et Cohen (1922), Eugénia Valentine et Lucy Mishulow (1922), Goldman (1922) et enfin Gordon (1922).

Brauch et Gilles Edwards ont étudié récemment l'agglutination du streptocoque par le sérum des scarlatineux et ont trouvé que celui-ci possédait des agglutines spécifiques qui ne pouvaient être mises

en évidence qu'après avoir précipité les globulines du sérum avec du sulfate d'ammonium.

Nous avons entrepris depuis 1921, en collaboration avec Paul Durand, une classification des streptocoques hémolytiques basée sur l'agglutination par les sérums expérimentaux. Nos premiers résultats ont été présentés à la Société de biologie en 1923, et nous avons pu les compléter depuis, dans des recherches effectuées à l'Institut Bactériologique de Lyon.

But d'une classification.

Le but de ces classifications sérologiques est d'obtenir des sérums ou des vaccins dont la polyvalence soit exactement mesurée, car il semble bien qu'il y ait un parallélisme étroit entre le pouvoir immunisant actif ou passif et les classifications antigéniques ou autres. L'expérience de la vaccination antityphique a prouvé pendant la guerre la nécessité d'introduire dans le vaccin, outre le bacille d'Eberth, les bacilles paratyphiques A et B qui se distinguent du premier par des caractères de fermentation et par des réactions agglutinantes. Il semble même que les classifications basées uniquement sur l'agglutination, permettent l'identification de types suffisamment précis pour obtenir des sérums polyvalents. Ainsi les classifications en méningocoques et paraméningocoques (Dopter), en méningocoques A, B, C, D (M. Nicole), celles qui aboutissent à la distinction de pneumocoques 1, 2, 3, 4 (Dochez, Gillepsie, Avery, ou bien

1, 2, 3 de Maurice Nicole, Debains et Jouhan) trouvent leur application immédiate dans la préparation des sérums ou des vaccins. Rappelons, par exemple, que Lister qui, en 1916 et 1917, a entrepris des vaccinations en tenant compte de plusieurs groupes de pneumocoques, n'a vu survenir chez les vaccinés que des pneumonies imputables à des microbes de groupes différents. Avery, Chickering, Cole et Dochez notent la spécificité des sérums antipneumococciques préparés avec chacune des races 1, 2 ou 3, en même temps que la différence d'action de chacun de ces sérums. En effet, les pneumonies du type 1 ont leur mortalité extrêmement réduite, sous l'influence du sérum 1, tandis que les pneumonies du type 3 sont peu influencées par le sérum homologue. Cependant, justement à propos du pneumocoque (dont nous croyons brièvement résumer l'histoire sérologique, car il s'agit d'un germe voisin de celui que nous étudions), Truche, Cotonni et Mlle Raphaël ont un peu ébranlé l'utilité de la notion des races en attribuant une plus grande valeur antigénique à des microbes virulents. En réalité, il ressort surtout de leurs expériences la notion de microbes à antigène étendu, notion formulée et établie par leur maître, M. Maurice Nicole ; et la preuve de l'existence de microbes possédant une grande partie des antigènes de plusieurs groupes sérologiques. Ces microbes paraissent assez rares, et, en tous cas, une classification en types sérologiques est le premier temps à exécuter pour les reconnaître. D'ailleurs, il semble qu'après les recherches de Maurice Nicole et de ses élèves, une classification en groupes antigé-

niques distincts ne suffit pas et qu'il faut lui adjoindre l'étude approfondie du complexe de certaines souches.

Ces classifications sérologiques ont encore un autre intérêt: elles permettent de suivre à la trace certaines épidémies et de préciser les conditions épidémiologiques de certaines maladies infectieuses, en établissant le type sérologique qui prédomine dans un hôpital, une ville, une région ou un corps de troupe.

En ce qui concerne le streptocoque, l'utilité d'une classification sérologique a été conçue et exigée par Jules Courmont, lorsqu'il a montré que le sérum de Marmorek, préparé cependant avec un microbe hyper-virulent, était d'une activité nulle, lorsqu'on l'utilisait vis-à-vis d'autres souches.

Mais, une telle classification n'est pas simple, car ce microbe pousse de façon hétérogène et paraît, comme nous le verrons plus loin, posséder des caractères antigéniques très complexes. Cette classification est cependant possible et nous sommes arrivés à en établir les bases à l'aide d'une technique et d'expériences que nous allons exposer.

Technique.

1° CULTURES PRÉALABLES. — Les souches de streptocoques étudiées ont été isolées, comme nous l'avons fait remarquer, dans des villes différentes et au cours de plusieurs années. Nous avons ainsi évité d'étudier seulement les types restreints qui sont cause d'une épidémie locale. Toutes ces souches donnent au moins

dans le bouillon ordinaire des cultures en flocons, et le premier point de notre technique a consisté à réaliser des cultures homogènes qui puissent servir à l'agglutination.

Pour cela, nous ensemençons nos souches sur le bouillon phosphaté préconisé par Dochez, Avery et Lancefield. Au lieu de peptone du commerce, nous ajoutons, en quantité égale au bouillon, de la peptone Martin, préparée par nous (peptone de panse de porc préparée avec 300 grammes de panse par litre d'eau additionnée de 10 grammes d'acide chlorhydrique et digérées 16 heures à 50 degrés). Des tentatives de préparation de peptone avec de l'acide phosphorique, au lieu d'acide chlorhydrique, ne nous ont pas donné de résultats satisfaisants. Les streptocoques qui sont conservés sur gélose sanglante sont ensemencés à l'öse de platine, pendant plusieurs jours de suite, sur le milieu phosphaté, afin d'éviter, dans les cultures définitives, la présence, même à l'état de trace, d'albumine de cheval. Car si on immunise des animaux avec des cultures renfermant une albumine étrangères, on risque d'obtenir dans le sérum des précipitines hétérogènes qui compliquent les agglutinations. D'ailleurs, pour beaucoup de souches, des passages successifs sur le milieu phosphaté sont nécessaires pour obtenir des cultures homogènes. Un certain nombre de souches donnent sur ce milieu des cultures troubles, avec dépôt, au fond du tube, d'un amas qui se développe en vrille après agitation. De telles cultures donnent, après centrifugation, des émulsions très stables. 2 à 3 % des souches se sont refusées absolument à pousser autrement qu'en grumeaux et n'ont pas pu être étudiées par l'agglutination.

Des cultures en bouillon de 16 à 20 heures sont centrifugées, lavées à l'eau physiologique une ou deux fois, puis émulsionnées après plusieurs passages à travers une pipette très effilée dans un sérum physiologique à 9 pour 1.000. Nous n'avons pas émulsionné

nos microbes dans du bouillon, comme l'ont fait Dochez, Avery et Lancefield, car nous avons vu de temps en temps se former des précipités dans des mélanges de bouillon non ensemencé et de sérum antistreptococcique.

Les émulsions sont laissées au repos 24 heures à la glacière ; au bout de ce temps, au-dessus d'un dépôt microbien plus ou moins abondant accumulé au fond du tube, surnage une émulsion homogène et stable qui, seule, est prélevée et diluée convenablement pour les agglutinations. L'abondance de cette émulsion restante est variable selon les souches ; certaines n'en donnent que très peu et insuffisamment pour étudier complètement leurs propriétés sérologiques.

2° PRÉPARATION DES SÉRUMS. — Les sérums utilisés sont des sérums de lapins ou de chevaux. Les injections sont faites par voies intraveineuses.

Les lapins sont immunisés, en général, d'après les protocoles suivants :

Procédé A : Injection, pendant 4 jours de suite, de 500.000 germes tués à 60 degrés pendant une heure. Après 7 jours de repos, nouvelle série de quatre injections de 500.000 germes tués. Après 7 jours de repos, troisième série de quatre injections de 1.000.000.000 de germes tués à 60 degrés. Après 7 jours de repos, une injection de 500.000.000 de germes vivants et trois injections successives de 1.000.000.000 de germes vivants. L'animal, saigné huit jours après la dernière injection, fournit un sérum agglutinant la souche type en général à 1/1.600.

Procédé B : On a utilisé également une méthode dans laquelle les injections de germes vivants sont plus nombreuses. Ainsi, par exemple, on fait quatre injections de 500.000.000 de germes tués à 60 degrés, puis, après huit jours de repos, une série de quatre injections de 1.000.000.000 tués, et enfin trois séries de quatre injections de germes vivants de 500.000.000 de germes, puis de 1.000.000.000 de germes ; chaque série étant séparée par huit jours de repos.

Procédé C : Enfin, dans une autre technique, les lapins sont immunisés plus précocement avec des microbes vivants et on injecte d'emblée une plus grosse dose de microbes. Voici, à titre d'exemple, le protocole de l'immunisation du lapin préparée avec 108 Fer.

20.8.23	0 kg 960	1.000.000.000 tués
21.8	0 kg 975	1.000.000.000 tués
21.8	0 kg 975	2.000.000.000 tués
3.9	1 kg 125	2.000.000.000 tués
4.9	1 kg 125	2.000.000.000 tués
5.9	1 kg 125	100.000.000 vivants
6.9	1 kg 150	100.000.000 vivants
10.9	1 kg 150	500.000.000 vivants
11.9	1 kg 150	500.000.000 vivants
12.9	1 kg 150	500.000.000 vivants
26.9	1 kg 300	1.000.000.000 vivants
27.9	1 kg 275	1.000.000.000 vivants
28.9	1 kg 275	1.000.000.000 vivants

Le 5.10 agglutine la souche 108 Fer + 1/3.200. Saigné à blanc le 6-10-23.

Les lapins employés sont des lapins de 3 kilos environ en général. Les jeunes lapins qui ont été utilisés ont bien supporté les injections, comme on peut le voir par le protocole précédent. Un certain nombre d'animaux cependant ont présenté des accidents ; ceux-ci surviennent, le plus souvent, après injections de microbes vivants et ils consistent en :

Œdème ou rougeur de l'oreille, lorsque quelques gouttes d'émulsion passent dans le tissu cellulaire sous-cutané ;

2° *Phlébite et péri-phlébite* des veines de l'oreille ;

3° *Amaigrissement*. Un amaigrissement de plus de 300 gr. depuis le début de l'immunisation contre-indique momentanément la poursuite de la vaccination. La diarrhée accompagne le plus souvent ce symptôme, qui doit faire craindre une véritable septicémie chronique, se manifestant, par ailleurs, par des localisations purulentes, des arthrites suppurées, et qui évolue vers la mort au bout de deux semaines à un mois. On a perdu ainsi un certain nombre d'animaux, soit que l'immunisation ait été trop rapide, soit que l'animal ait présenté une moindre résistance, comme cela s'est vu avec des lapins immunisés avec 11 Mas., 80 Phl., 108 Fer., par exemple, souches avec lesquelles on a pu cependant obtenir de bons sérums avec d'autres animaux. Enfin, une souche n'a jamais pu être injectée au lapin sans déterminer des accidents graves et mortels ; c'est ainsi qu'on n'a pas pu obtenir un sérum avec le st. I Mant.. Voici un exemple de ces échecs :

4.3.22	2 hg 075	1.000.000.000 tués strept.	1. Man.
4.3.22	2 kg 100	1.000.000.000 tués	—
5.3.22	1 kg 975	1.000.000.000 tués	—
6.3.22	1 kg 900	1.000.000.000 tués	—
10.3.22	1 kg 800	Non injecté (diarrhée).	
18.3.22	Mort.		

Nous avons pu cependant préparer 40 sérums dont les taux d'agglutination lus après 6 heures d'étuve ont été jugés suffisants ; plusieurs de ces sérums se sont trouvés appartenir à un même type. Un certain nombre n'ont pas été étudiés très complètement, les microbes souches donnant en quantité insuffisante des cultures stables pour la saturation. Nous en avons retenu un certain nombre dont on trouvera l'activité dans nos tableaux ; tous agglutinent la souche type à 1/1.600 au moins, la plupart à 1/3.200, quelques-uns à 1/24.000.

Les chevaux sont injectés à la veine jugulaire. Les injections sont toujours faites avec des microbes vivants et sont pratiquées par série de trois injections de doses croissantes ;

chaque série est séparée de la suivante par 10 jours de repos.
Par exemple :

Immunisation du cheval Négro :

8.6.	0 milligr.	5	Microbe Kra tué	
9.6.	1 milligr.		—	
10.6.	2 milligr.		—	
20.6.	2 milligr.		—	
21.6.	4 milligr.		—	
22.6.	8 milligr.		—	
5.7.	16 milligr.		—	
6.7.	32 milligr.		—	
21.7.	0 milligr.	5	Microbes vivants	
23.7.	5 centigr.		—	
4.8.	2 centigr.		—	
5.8.	6 centigr.		—	
17.8.	3 centigr.		—	
18.8.	8 centigr.		—	
19.8.	20 centigr.		—	
8.9.	5 centigr.		—	
12.9.	5 centigr.		—	
13.9.	10 centigr.		—	
14.9.	20 centigr.		—	aggl. + 1/1.600

Immunisation de la jument Brillante :

16.2.	0 centigr.	5	Microbe Esp. A. vivant	
17.2.	1 centigr.		—	
18.2.	2 centigr.		—	
24.2.	3 centigr.		—	
1.3.	3 centigr.		—	
2.3.	5 centigr.		—	
3.3.	10 centigr.		—	
9.3.	10 centigr.		—	
10.3.	20 centigr.		—	
20.3.	5 centigr.		—	
21.3.	10 centigr.		—	
24.3.	10 centigr.		—	
26.3.	20 centigr.		—	
4.4.	5 centigr.		—	

Immunisation du cheval Icare :

7.2.	0 centigr.	5	Microbe lap. vivant	
10.2.	1 centigr.		—	
12.2.	2 centigr.		—	
14.2.	4 centigr.		—	
16.2.	5 centigr.		—	
17.2.	5 centigr.		—	
22.2.	5 centigr.		—	
1.3.	5 centigr.		—	aggl. 1/800
3.3.	5 centigr.		—	
4.3.	10 centigr.		—	
8.3.	5 centigr.		—	aggl. 1/1.600
9.3.	10 centigr.		—	
10.3.	20 centigr.		—	
21.3.	5 centigr.		—	
22.3.	10 centigr.		—	
23.3.	20 centigr.		—	aggl. + 1/6.400

Nous exposerons plus loin les accidents que peuvent présenter les chevaux. Cette étude sera faite à l'occasion du sérum antistreptococcique.

Le sang des animaux est recueilli dans des récipients stériles, les sérums sont additionnés à la dose de 50 % de glycérine stérilisée. De cette façon, on peut les conserver pendant plus de trois ans et leur taux d'agglutination ne varie pas. Très peu de sérums, et uniquement ceux dont le taux d'agglutination primitif était bas, ont perdu leur propriété après trois ans. En général, les sérums ainsi préparés sont placés à la glacière à 5 degrés ; mais il est arrivé que, pendant des périodes où les expériences étaient activement menées, ils soient restés à la température du laboratoire pendant plusieurs jours.

3° AGGLUTINATION. — Les agglutination sont faites en mélangeant à des dilutions convenables de sérum un volume égal d'émulsions microbiennes, homogènes et stables. Celle-ci est obtenue en diluant convenablement l'émulsion préparée, ainsi qu'il a été dit plus haut à un volume d'eau salée, de telle façon que 1 cent. cube de liquide renferme 1 milligramme de microbes (pesés humides). Les taux de l'agglutination sont recherchés à 1/100, 1/200, 1/400 et 1/800. Ils sont obtenus de la façon suivante :

On dispose 4 tubes à agglutination et l'on verse dans chacun d'eux, sauf dans le premier, 0 cent. cube 5 d'eau salée. Ayant préparé une dilution à 1/50 de sérum à essayer, on en met 0 cent. cube 5 dans le premier tube, et 0 cent. cube 5 dans le deuxième tube, qui contient déjà 0 cent. cube 5 d'eau salée ; ce qui donne, après agitation, 1 cent. cube de sérum à 1/100. On reprend 0 cent. cube 5 que l'on porte dans le troisième tube, ce qui donne 1 cent. cube de sérum à 1/200, et ainsi de suite. Arrivé au dernier tube, on jette la moitié de l'émulsion de celui-ci. On distribue ensuite uniformément 0 cent. cube 5 de microbes dans tous les tubes, ce qui, après agitation, donne les taux de 1/100, 1/200, 1/400, 1/800, etc... On peut pousser l'agglutination plus loin, lorsqu'on veut rechercher la limite du pouvoir d'un sérum.

Comme nous avons étudié, le plus souvent, en séries, l'agglutination de 10 à 15 microbes par deux à trois sérums différents, nous avons utilisé une variante de la technique précédente. Pour cela, on prépare à l'avance les dilutions convenables de sérums à 1/50, 1/100, etc..., dont on verse 0 cent. cube 5 dans les tubes qui doivent contenir, à la fin de l'expérience, le double de ces dilutions. On ajoute ensuite uniformément 0 cent. cube 5 de microbes.

La lecture des résultats est faite après 2 et 6 heures de séjour à l'étuve à 45 degrés. Selon les sérums, l'ag-

glutination est plus ou moins rapide ; elle se fait, le plus souvent, en deux heures dans les tubes où elle doit avoir lieu, puis elle progresse très peu, mais se précise nettement. Après 6 heures, les résultats restent constants. D'ailleurs la lecture après 24 heures est gênée par la présence de petits dépôts spontanés, qui ne se voient jamais après 6 heures d'étuve. Nous n'avons jamais tenu compte que des agglutinations très nettes, apparentes du premier coup d'œil ; l'agglutination est dite positive et marquée + quand les grumeaux très gros ont une tendance évidente à se rassembler pour laisser le liquide clair ; elle est dite incomplète et marquée + ou —, quand les grumeaux sont plus petits, quoique très nets à l'œil nu. Dans tous les cas où la limite du taux d'agglutination a été recherchée, celle-ci nous est apparue très tranchée. Un tube négatif faisant suite à un tube positif ou n'en étant séparé que par un seul tube où le phénomène est incomplet. On trouvera, sur nos tableaux III, IV, V. VI, VII, VIII, les taux d'agglutinations obtenus avec nos microbes par différents sérums.

Cependant, nous nous sommes rendus compte assez vite, et nous exposerons plus loin nos raisons, que l'agglutination est nettement insuffisante pour une classification ; nous avons été amené à pratiquer la saturation des agglutinines.

4° SATURATION DES AGGLUTININES. — Nous basant sur les constatations antérieurement acquises par Paul Durand, à l'occasion de ses recherches sur les bacilles diphtériques, nous avons admis la nécessité, pour

obtenir une saturation suffisante des agglutinines, de mettre en contact à deux reprises la dilution de sérum avec une suspension assez épaisse de microbes. Nos expériences sont exécutées de la manière suivante :

Après avoir déterminé le taux limite d'agglutination du sérum avec sa souche originelle, on calcule le taux de dilution que devra atteindre, à la fin de l'expérience, le sérum saturé, pour que l'on puisse juger d'une réduction à au moins $1/16$ de sa valeur, du pouvoir agglutinant de ce sérum.

La dilution de sérum est mélangée dans un tube, à la dose de 0 cent. cube 5 avec 0 cent. cube 5 de dilution de streptocoque épaisse et correspondant à deux à trois centigrammes de microbes par centim. cube (pesée humide) ; le tout, après agitation, est mis à l'étuve à 37 degrés, pendant trois ou quatre heures ; on centrifuge alors à grande vitesse dans le tube même, de façon à obtenir un culot compact ; le liquide surnageant, qui se trouve à une dilution double de la dilution primitive de sérum, est enlevé avec une pipette effilée et placé dans un autre petit tube. On lui ajoute 0 cent cube 5 de microbes et on le place à la glacière pendant une nuit ; une nouvelle centrifugation donne alors, surnageant le culot, 1 cent. cube 5 de sérum saturé à la dilution triple de la dilution primitive ; c'est cette dilution qui sert à vérifier si les agglutinines ont été adsorbées ou non.

Pour cela, on dispose une série de tubes, le premier vide, le second et les suivants contenant 0 cent. cube 5 d'eau salée. Dans le premier, on met 0 cent. cube 5 de la dilution de sérum saturé, ainsi que dans le second, mais on reprend dans celui-ci 0 cent. cube 5 du mélange que l'on fait passer successivement dans les tubes suivants, en doublant ainsi chaque fois le taux de la dilution. On ajoute après, dans tous les tubes, 0 cent. cube 5 d'une émulsion microbienne à 1 ou 2 milligrammes par centimètre cube du microbe homologue du sérum employé.

On ajoute aux expériences deux témoins ; on doit toujours renouveler à chaque expérience la saturation témoin du sérum étudié par son microbe homologue et à la fin de l'expérience, aucune agglutination ne doit apparaître dans ces tubes ; on doit s'assurer ensuite que le microbe homologue est toujours agglutinable et que le sérum témoin n'a pas perdu ses propriétés. Pour cela, on place un tube dans lequel on met 0 cent. cube 5 de sérum et on lui fait subir les mêmes manipulations qu'au tube saturé, mais en remplaçant les émulsions microbiennes par de l'eau salée ; le sérum témoin doit agglutiner normalement son microbe homologue et montrer ainsi qu'aucun facteur autre que l'adsorption des agglutinines n'est intervenu.

Après un dernier séjour des agglutinations définitives de 6 heures à 45 degrés, on lit le taux maximum de l'agglutination dans la série des tubes en expérience et dans la série des tubes témoins. Alors que le sérum témoin est agglutiné, les tubes renfermant les sérums saturés ne présentent aucune agglutination, même à 1/100. Dans ce cas, on dit que les agglutinines ont été réduites par l'adsorption.

Par exemple, soit un sérum dont le taux d'agglutination maximum est de 1/6.400 pour la souche homologue. A 0 cent. cube 5 d'une dilution à 1/16 de ce sérum, on mélange 0 cc. 5 d'une émulsion microbienne épaisse, correspondant à 2 à 3 centigr. par cent. cube ; on centrifuge au bout de 3 à 4 heures de séjour à 37 degrés. On recueille 1 cent. cube de sérum (dilution 1/32), on y ajoute de nouveau 0 cent. cube 5 de la même émulsion ; on laisse une nuit à la glacière ; on centrifuge ; le sérum clair obtenu (1 cent. cube 5, dilué à 1/200 environ), est éprouvé vis-à-vis d'une émulsion convenable du microbe homologue, au taux de 1/400, 1/800, 1/1.600, 1/3.200.

La saturation est négative si l'agglutination en 6 heures a lieu à 1/3.200, la moitié au moins des agglutinines n'ayant pas été adsorbée ; la saturation est positive si l'agglutination n'a pas lieu à 1/400 ou 1/800, car il reste moins de 1/16 ou 1/8 des agglutinines.

On trouvera sur nos tableaux, dans les colonnes S, la liste des saturations des sérums par un grand nombre de microbes. On indique la fraction du pouvoir agglutinant d'un sérum pour la souche homologue qui persiste après que ce sérum a été saturé deux fois par un microbe donné. Ainsi, $> 1/16$ signifie que le sérum saturé par le microbe correspondant à cette notation a vu son pouvoir agglutinant tomber à moins de $1/16$ de sa valeur primitive. Lorsque le sérum a conservé la moitié de son pouvoir agglutinant, on a mis la notation $< 1/2$.

Résultats fournis par l'agglutination.

Difficultés de leur interprétation.

Quoique le streptocoque pousse en culture de façon hétérogène, il est possible, en utilisant la technique que nous avons indiquée, d'obtenir des émulsions suffisamment stables pour que les réactions d'agglutinations puissent être pratiquées. Un petit nombre seulement de souches se refusent à pousser de cette façon. Lorsque l'on a préparé un sérum avec une souche, on obtient une réaction extrêmement nette avec cette souche et on a ainsi la certitude que l'agglutination du streptocoque est possible. Mais, cependant, les résultats qu'elle donne sont assez complexes et de grandes difficultés surviennent dans leur interprétation. En effet, certains streptocoques donnant cepen-

dant des émulsions très homogènes, paraissent hyper-agglutinables et sont floculés par les sérums entre lesquels, par ailleurs, on ne trouve aucun lien de parenté. Il s'agit alors vraisemblablement de co-agglutinines, qui sont d'une extrême fréquence avec le sérum anti-streptococcique. A l'inverse de ceci, on rencontre des souches qui paraissent non agglutinables ou tout au moins qui le restent pendant longtemps, car le plus grand nombre le deviennent après une série de repiquages ; c'est le cas, par exemple, du streptocoque 83 qui, non agglutiné en 1922, l'a été par le sérum 21 en 1924. On peut noter également une autre particularité, c'est que, quelquefois, de deux souches de même origine, l'une est agglutinée par un sérum, et l'autre ne l'est pas.

Si nous n'avons jamais observé d'agglutination irrégulière, comme celle qu'a signalée Hauduroy et qui consiste, par exemple, en une agglutination positive à 1 pour 50, négative à 1/100 ou 1/200, ou positive de nouveau à 1/400, nous nous sommes trouvés, en revanche, très souvent, en présence du phénomène de Neisser-Wechberg, qui s'observe très fréquemment dans l'agglutination du streptocoque. C'est ainsi que l'on voit, par exemple, l'agglutination qui est recherchée dans une série de tubes allant de 1/100 à 1/1000, ne commencer qu'à partir de 1/400. Ce phénomène ne se voit pas seulement dans les agglutinations spécifiques ; on le retrouve dans certaines co-agglutinations (ainsi que le prouve la saturation ultérieure du sérum) ; c'est ainsi que le streptocoque 101 est agglutiné par le

sérum 68, dont le taux d'agglutination est 1/3.200, suivant l'échelle suivante :

— 1/100 — 1/200 — 1/400 + 1/800 + 1/1600

or, la souche 101 ne sature pas le sérum 68.

Aussi, nous avons été amenés à rechercher la saturation agglutinines pour établir une classification.

Nous avons pensé que la saturation des agglutinines, c'est-à-dire la recherche du premier temps du phénomène de l'agglutination (la fixation de l'agglutinine sur l'antigène) devait donner des résultats vraiment spécifiques.

*Résultats de la saturation des agglutinines
et nécessité de celle-ci pour établir une classification.*

La saturation des agglutinines est une expérience très précise et qui donne des résultats très constants. Mais elle ne peut être pratiquée qu'avec un sérum excellent et un microbe correspondant donnant des émulsions stables ; elle exige la présence de tubes témoins ajoutés aux expériences, comme nous l'avons signalé à propos de la technique. Cette épreuve montre :

1° Qu'un streptocoque qui sature un sérum déterminé le sature toujours dans la suite quel que soit le nombre de repiquages qu'il peut subir *in vitro*. Nos souches ont été étudiées, en effet, pendant plus de trois ans et ont été essayées avec des sérums plu-

sieurs fois de suite et à plusieurs mois d'intervalle. Elles n'ont jamais présenté de variations dans leur propriété saturante. De plus, des sérums d'animaux différents, préparés avec le même germe, possèdent les mêmes propriétés agglutinantes et sont saturés par les mêmes microbes.

C'est ainsi, par exemple, que le sérum de lapin, préparé en février 1922, avec le microbe 21, agglutine, le 20 avril 1922, :

- Le microbe 21 à 3.200 ;
- Le microbe 2 à 3.200 ;
- Le microbe 7 à 3.200 ;
- Le microbe 28 à — 100.

Saturé le 3-5-22, il donne, après les épreuves : sérum témoin + 3.200 ;

- Saturé par (21), — 200 ;
- Saturé par (2), — 200 ;
- Saturé par (7), — 200 ;
- Saturé par (28), + 3.200.

Le sérum de cheval préparé en octobre 1922, avec le microbe 21, donne :

- Agglutination microbe (21), + 1.600 ;
- Microbe (2), + 1.600 ;
- Microbe (7), + 1.600 ;
- Saturé, il donne : témoin, + 1.600 ;
- Saturé par (21), — 100 ;
- Saturé par (2), — 100 ;
- Saturé par (7), — 100.

Même résultat avec le sérum de lapin étudié le 13 mai 1924.

Nous avons préparé de la même façon et obtenu des résultats strictement analogues avec trois sérums de lapin préparés avec la souche 11 Mas ; deux sérums,

un de lapin et un de cheval, préparés avec la souche 68; deux sérums, un de lapin et un de cheval, préparés avec la souche 55.

2° Des sérums préparés avec des souches différentes, mais que l'on trouve appartenir au même type, par le pouvoir saturant qu'elles exercent vis-à-vis d'un sérum déterminé, possèdent le même pouvoir.

Ainsi, le streptocoque 66, qui sature le sérum 21, permet d'obtenir, lorsqu'il est inoculé au lapin, un sérum qui est saturé par le microbe 21 et qui agglutine ce germe.

3° Lorsqu'une souche a subi un certain nombre de passages sur l'animal, elle est toujours capable de saturer le même sérum, ainsi qu'il a été constaté pour les souches 113, 114 et 115. Des streptocoques prélevés chez un même malade, au niveau de localisations différentes,aturent tous le même sérum. Si on prélève chaque jour les lochies d'une infection puerpérale donnée (comme nous l'avons fait pour l'observation 113, Jeanne), on s'aperçoit que le streptocoque que l'on retrouve sature toujours le même sérum.

On verra sur nos tableaux que les souches 66 (microbe d'hémoculture) et 67 (microbe prélevé dans les lochies chez une même malade) ont la même propriété saturante; de même pour les souches 101 et 102, 103 et 104; de même pour les souches Lait et Tix., prélevées à plusieurs mois de distance.

On peut donc tirer de ces résultats une conclusion très ferme : *l'épreuve de Castellani permet de considérer comme appartenant à même type microbien*

tous les streptocoques quiaturent un sérum donné. La saturation des agglutinines permet d'apprécier la propriété antigénique d'un microbe, de façon très précise, et cette propriété apparaît alors comme quelque chose de très fixe.

En établissant la concordance des relations qui existent entre les résultats fournis par l'agglutination et ceux qui sont fournis par les épreuves de saturation, on voit que, en général, les microbes quiaturent un sérum sont agglutinés par celui-ci à un taux élevé et la concordance de l'agglutination et de l'épreuve de Castellani est le phénomène le plus souvent observé. Cependant, il reste des microbes qui ne sont pas agglutinés par un sérum, mais quiaturent celui-ci. A vrai dire, le plus souvent, de tels germes finissent un jour par être agglutinés, lorsqu'ils ont subi un certain nombre de repiquages sur les milieux de conservation.

C'est ainsi que le microbe 83, qui n'était pas agglutiné par le sérum 21, mais qui, cependant, avait permis de saturer ce sérum a été très agglutiné par lui au bout de deux ans de conservation sur les milieux artificiels.

Beaucoup d'autres exemples analogues pourraient être cités. Un grand nombre des souches qui sont agglutinées à un taux élevé par plusieurs sérums n'adsorbent les agglutinines que d'un seul sérum, montrant ainsi que, parmi ces agglutinations, une seule était spécifique et que les autres étaient des coagglutinines. Enfin, la saturation des agglutinines présente encore un autre avantage ; elle permet de classer ces microbes, qui se refusent à pousser de façon stable et dont

les émulsions sont en grumeaux. De tels microbes sont, en effet, susceptibles de saturer électivement un sérum.

Les types de streptocoques hémolytiques.

On verra dans nos tableaux que 87 de nos streptocoques se classent en 6 groupes caractérisés chacun par un antigène spécifique qui fait apparaître dans le sérum des animaux immunisés contre lui une agglutinine électivement absorbée par les souches de chaque groupe.. C'est la fixation de cette agglutinine sur l'antigène essentiel de chaque type qui sert à identifier les races distinctes.

1° Dans ces différentes races, 36 renferment l'antigène 1. Ces souches ne se distinguent pas, par leur propriété culturale, des autres streptocoques. Toutes sont franchement hémolytiques ; toutes sont insolubles, mais non cultivables dans la bile à 10 % ; elles donnent sur gélose des colonies en grains de semoule, présentent des propriétés variables vis-à-vis des hydrates de carbone. Leurs origines sont très diverses : pleurésie ou péritonite purulente, septicémie, broncho-pneumonie, méningite, infection puerpérale, angine, scarlatine. Une de ces souches est saprophyte ou considérée comme telle (souche 95) ; une autre est d'origine animale (souche 13).

2° 23 renferment l'antigène du type II ; elles présentent les mêmes aspects morphologiques que celle du type I ; elles trouvent leurs origines, pour la plus

grande part, dans des infections puerpérales graves, et un grand nombre d'entre elles semblent avoir engendré une même épidémie, que nous étudierons plus loin.

3° 11 renferment l'antigène du type III; ces souches sont hémolytiques, mais elles ont perdu en partie ce caractère avec les repiquages sur gélose. Leurs colonies sont un peu plus grasses et un peu plus humides que celles des autres streptocoques. *Elles fermentent la mannite, ne fermentent ni le lactose, ni l'amidon, ni la salicine ; elles fermentent très fortement l'arbutine et l'amygdaline.* Leurs origines sont variées : infections puerpérales, angines phlegmoneuses, méningites, endocardites. Trois ont été considérées comme étant des saprophytes, parce que les personnes sur lesquelles elles ont été isolées n'avaient pas de symptôme morbides (34, 83, 65).

4° 7 renferment l'antigène du type IV. En réalité, ce type a été relativement peu étudié ; un seul sérum a été préparé et il n'a pas été saturé par un très grand nombre de microbes ; il groupe des streptocoques très classiques quant à leur caractère et qui ont déterminé des infections très polymorphes (méningite, infection puerpérale, abcès, érysipèle).

5° Les types V et VI, qui comprennent, le type V, 6 souches, le type VI, 4 souches, sont des microbes chromogènes, ayant les caractères et les particularités que nous avons indiqués au chapitre IV. Ces souches donnent, en effet, en gélose molle à l'amidon, dans

des conditions d'anaérobiose au moins relatives, des colonies jaune brique.

Cette classification laisse en dehors d'elle 44 souches qui ne sont pas classées et qui représentent des groupes unitaires, en attendant sans doute qu'on ait rencontré leurs semblables ; il est vrai que beaucoup de ces souches n'ont pas pu être étudiées de façon très complète, car les expériences que nous avons entreprises sont très longues. Certaines souches semblent cependant se grouper ; c'est ainsi que les souches (8, et (85) sont du même type sérologique et que les souches (8), (25) et (3) ont entre elles certaines relations antigéniques.

Microbes à antigènes complexes.

Maurice Nicolle et Debains ont introduit en bactériologie, à l'occasion de leurs recherches, sur le pneumocoque, la notion de microbes à antigènes étendus ou complexes. « *Toute cellule et toute humeur renferment, en nombre inconnu, certains constituants de nature colloïdale, que nous appellerons antigènes, sans épithète, et qui provoquent, chez les animaux qui les reçoivent, l'apparition d'anticorps spécifiques... Chaque cellule et chaque humeur représentent une véritable mosaïque d'antigènes, comme l'a bien montré Mlle Raphaël. Chaque antigène est spécifique, puisque irréductible. Chaque cellule et chaque tumeur sont spécifiques, par coexistence constante de certains antigènes et dominance habituelle de l'un d'eux* » (M. Nicolle).

L'étude du streptocoque nous a montré que cette conception de microbes à antigènes complexes se vérifie et que tout streptocoque semble comprendre une série d'antigènes dont la mosaïque constitue sa personnalité.

On schématise, par exemple trois streptocoques : A, B et C :

Streptocoque A : 1, 2, 3, 5, 7.

Streptocoque B : 1, 2, 5.

Streptocoque C : 4, 6, 8, 10.

On peut concevoir que ces streptocoques soient constitués par une mosaïque d'antigène, dont nous avons désigné les éléments par des chiffres dans le dessin ci-contre. Le microbe C est tout à fait isolé (ses antigènes sont 4, 6, 8 et 10). Les microbes A et B sont voisins (les antigènes 1, 2 et 5 leurs sont communs). Si on prépare des sérums et qu'on agglutine ces souches, les sérums A et B n'agissent pas sur C, le sérum C n'agit pas sur A ni sur B, puisque les antigènes A et C sont différents ; mais, le sérum A peut agglutiner B, de même que le sérum B peut agglutiner A, puisqu'ils ont des antigènes communs. Si on sature les agglutinines : le sérum C n'est saturé que par C ; le sérum B est saturé par B et par A, qui contient les anticorps qui correspondent à tous les antigènes de B ; le sérum A n'est saturé que par A, puisque, après saturation par B, il lui reste encore les anticorps correspondants aux fractions d'antigènes 3 et 7 ; cette hypothèse cadre d'ailleurs avec les résultats suivants :

Le sérum préparé avec la souche (55) est saturé par les souches (55) et (48).

Le sérum préparé avec la souche (48) est saturé par la souche (48) mais pas par la souche (55).

Avec les microbes du groupe I voici un tableau de saturation qui montrera l'exactitude de notre conception (la saturation est indiquée par +, l'absence de saturation par —).

Sérums. . . .	11 Mass.	93 Brev.	59 Bourg.	90 Phl.
Microbe 90 Phl. ..	+	+	+	+
Microbe 93 Brev...	+	+	+	—
Microbe 59 Bourg..	+	+	+	—
Microbe 11 Mass...	+	+	—	—
Microbe 30 I. S. L..	+	+	—	—
Microbe 77 Dur. ..	+	+	—	—

Les microbes (11) et (93) sont très probablement des microbes à antigènes simples, dont les sérums sont saturés par tous ceux qui sont aussi simples et par tous ceux qui appartiennent au même type. Le (streptocoque 59) est plus complexe que (11) et (93), mais il est moins complexe que (90), qui nous apparaît d'après les résultats que l'on voudra bien vérifier sur les tableaux comme un microbe à antigène très complexe.

MM. Nicolle et Debains identifient leurs pneumocoques à antigènes complexes par le fait que tels microbes sont agglutinés par plusieurs sérums types. Pour nous, et après les recherches que nous avons exposées, *c'est le pouvoir saturant des microbes qui semble seul permettre de pouvoir mesurer in vitro l'étendue d'un antigène*. Ce n'est que parce que nous avons pu comparer les sérums préparés avec les souches (11) et (90), par exemple, et les propriétés saturantes de ces souches, que nous avons pu arriver à la notion que (11) était un microbe à antigène simple, (90) un microbe à antigène complexe. La recherche exacte de toute la mosaïque apparaît, il est vrai, comme une mesure extrêmement vaste. Mais il nous semble qu'il suffit de connaître la mosaïque de quelques microbes dans chaque type identifié. *Tous les microbes d'un type possèdent ce que nous pourrions*

appeler l'antigène fondamental (antigène 11 pour le type I), qui constitue le critère du type sérologique. Parmi ces microbes, quelques-uns possèdent d'autres antigènes secondaires, dont certains, très rares, il est vrai, sont communs à deux types (souches 78 lap. et 39 dail., qui ont les antigènes des types I et II). Certaines souches semblent avoir des antigènes très étendus, comme la souche 90, qui sature les sérums du type I et dont le sérum correspondant n'est saturé que par deux souches (la souche 90 et la souche 17 Gaut.).

Ces notions nous expliquent beaucoup de difficultés rencontrées au cours de nos recherches. Chaque fois que nous avons préparé des animaux avec des microbes à antigène complexe, nous avons obtenu des sérums très agglutinants, mais qui ne se laissaient saturer que par très peu de souches. Ces recherches étaient, de ce fait, longues et souvent décevantes.

Lorsque le hasard nous a mis en présence d'une souche à antigène simple (comme les souches 11 Mass., 55 Pac., par exemple), les sérums obtenus, quoique moins agglutinants peut-être, apparaissaient bien plus faciles à saturer, et l'identification des microbes de chaque groupe se complétait rapidement. Pour obtenir un bon sérum expérimental, il faut donc utiliser des microbes à antigène simple.

Nous disons que ces microbes à antigène simple donnent des sérums moins agglutinants que les autres. Ce fait apparaît à la lecture de nos tableaux et il est confirmé par d'autres expériences faites dans la suite. Ceci nous met en droit de supposer que pour qu'un

microbe soit agglutiné, il faut qu'une certaine partie au moins de sa mosaïque ait adsorbé de l'agglutinine.

Le sérum 11 Mass préparé avec un microbe dont la mosaïque est très dimple, n'agglutine pas le microbe 90 Phl, qui possède cependant les antigènes de 11 Mass, puisqu'il sature le sérum 11 Mass. On peut penser qu'après le contact de 90 Phl, avec le sérum 11 Mass, il reste à 90 Phl, trop d'antigène n'ayant pas absorbé d'agglutinine pour que la floculation ait lieu. Au contraire, les sérums qui ont été préparés avec la souche 90 Phl ont agglutiné beaucoup de microbes et en particulier 11 Mass.

On peut supposer alors que les microbes à antigène simple sont ceux qui sont facilement agglutinés. En réalité, il y a trop souvent des coagglutinines dans les sérums antistreptococciques pour qu'on puisse choisir ainsi les souches à antigène simple. En schématisant peut-être un peu, on pourrait concevoir les microbes à antigène simples comme étant des germes agglutinés facilement par les sérums d'un type, mais ne les saturant pas tous ; et comme fournissant des sérums agglutinant peu de souches, mais étant très facilement saturés par elles.

Les microbes à antigène complexe, au contraire, sont agglutinés par peu de sérums, mais ilsaturent ces sérums, et ils fournissent eux-mêmes par inoculation à l'animal des sérums agglutinant beaucoup de souches, mais saturés par peu d'entre elles. Les premiers, germes à antigène simple, identifient le type essentiel d'une race de streptocoques ; les seconds, microbes à antigène complexe, indiquent l'étendue de la mosaïque d'antigène de cette race.

En résumé, nous avons pu par l'agglutination avec des sérums expérimentaux, ou mieux par la saturation des agglutinines de ces sérums, identifier 87 streptocoques et les classer en 6 types distincts. Dans chaque type apparaissent des streptocoques à antigène plus complexe, dont l'importance et l'utilité seront d'ailleurs envisagées à propos de la sérothérapie antistreptococciques.

CHAPITRE VI

Pouvoir pathogène et virulence.

Le rôle pathogène du streptocoque pour l'homme n'est pas contesté et c'est seulement l'étendue de ce rôle qui est encore discutée, au moins sur certains points. On sait que le streptocoque détermine une affection dermique inflammatoire et oedémateuse : l'érysipèle, dont il est l'agent rigoureusement spécifique. Il engendre aussi la suppuration et la fausse membrane, et si celle-ci ne s'observe guère que lorsqu'il atteint les muqueuses (muqueuse pharyngée et bronchique ; bronchite pseudo-membraneuse ; muqueuse cervico-utérine), la suppuration, elle, peut être créée par le streptocoque dans tous les organes, toutes les séreuses et partout dans le tissu cellulaire, les muscles et les os. Aussi, la liste des maladies que peut engendrer ce microbe serait très longue et nous rappellerons seulement qu'il est l'agent le plus habituel

et le plus redouté des broncho-pneumonies, des pleurésies puruentes, des phlébites et de l'infection puerpérale.

Il s'observe aussi dans des lésions très particulières, comme l'ectyma (Thibierge et Bezançon), l'impétigo (Balzert et Griffon). On l'accuse d'intervenir comme microbe d'infection secondaire au cours de nombreuses maladies, comme la fièvre thyphoïde (Vincent), la variole (Widal et Bezançon), la rougeole, la grippe, etc... Mais, devant un tableau aussi brillant, la propriété pathogène exacte du streptocoque apparaît très difficile à fixer, car toutes les maladies qu'il détermine ont entre elles de telles différences cliniques et de telles différences d'évolution que l'on est bien en peine d'établir un test de la virulence de ce microbe. D'autant plus que certains streptocoques hémolytiques se rencontrent sur des muqueuses en apparence saines et paraissent n'y jouer qu'un rôle de saprophyte banal. On sait cependant depuis Widal que le même streptocoque est capable de déterminer toutes les formes de l'infection depuis l'érysipèle inflammatoire, jusqu'à la fausse membrane des muqueuses, jusqu'à l'abcès pyomique et la grande septicémie généralisée. Mais on n'a point d'argument pour juger de la différence qui peut exister entre les microbes pathogènes et les germes dits saprophytes.

La virulence et le pouvoir pathogène ne nous ont pas paru pouvoir être séparés et seront étudiés dans ce chapitre. Deux questions seront envisagées : 1° l'étude de la virulence expérimentale, 2° l'étude de l'évolution et de la gravité de quelques streptococcies humaines.

*Virulence. Maladies streptococciques
expérimentales.*

ANIMAUX SENSIBLES. — Le lapin est l'animal le plus sensible aux injections de streptocoque hémolytique ; le jeune lapin l'est autant que l'adulte et il ne présente pas de réaction particulière à l'infection. La souris est également très sensible et succombe aux inoculations expérimentales. La proposition de Lingelsheim que le streptocoque de l'érysipèle est parfois dénué de virulence pour la souris n'est pas absolue ; on ne peut pas non plus considérer comme un argument de différenciation la plus grande virulence du streptocoque pour le lapin, que l'on oppose à la sensibilité spéciale de la souris pour le pneumocoque. La sensibilité du cheval est également très marquée et ceci est d'un grand intérêt pour la préparation des chevaux en vue de l'obtention d'un sérum ; les animaux réagissent souvent très fortement aux injections et font avec une grande facilité des septicémies, avec localisations articulaires ou synoviales ; l'âne est également très sensible et Jules Courmont a insisté sur cette sensibilité qui rend l'immunisation de l'animal très difficile. En revanche, le cobaye ne réagit presque jamais, même à l'inoculation de très fortes doses de microbe virulent ; il faut signaler cependant que pour Ciucca, la réfrigération supprime l'immunité naturelle du cobaye. Le rat blanc et le chien sont réfractaires.

STREPTOCOCCIES EXPÉRIMENTALES. — Elles ont pu être réalisées sur l'homme : Fehleisen et Koch ont inoculé à des cancéreux et dans un but thérapeutique, un streptocoque qui a déterminé de l'érysipèle et parfois (Janicke et Neisser) de véritables septicémies.

La streptococcie réalisée chez l'animal par inoculation expérimentale est de gravité et d'intensité très différente suivant la voie d'introduction : la voie intra-veineuse et la voie intra-cérébrale (Mondel) sont les plus sévères ; la voie intra-péritonéale l'est beaucoup quoique à un degré moindre. On peut obtenir ainsi une septicémie habituellement mortelle en un à six jours. La rate s'hypertrophie très vite et lorsque l'inoculation a lieu par voie péritonéale, on trouve dans cette cavité une certaine quantité de liquide séro-purulent, avec présence de fausses membranes et agglomération des anses intestinales. Parfois, l'épiploon s'épaissit et forme une corde au devant des viscères. Le sang hémolysé ou modifié dans sa couleur renferme du streptocoque. Bordet a observé que des streptocoques très virulents s'entourent d'une auréole qui les protège contre la phagocytose. Mais bien souvent, l'inoculation n'aboutit qu'à une cachexie à laquelle l'animal peut survivre ; d'autres fois, on voit apparaître si l'infection est chronique, et surtout chez le lapin, des localisations suppurées ou des manifestations particulières :

Ce sont des arthrites purulentes siégeant le plus souvent au niveau des racines des membres ; ce sont aussi des suppuration à distance (myosite, pleurésie, suppuration de la chambre antérieure de l'œil). Jules

Courmont, Jaboulay et Rodet ont obtenu en inoculant de jeunes lapins de 6 à 10 semaines, avec des microbes peu virulents, de véritables ostéo-myélites. La suppuration osseuse obtenue se caractérise par l'existence d'une collection purulente dans le canal diaphysaire, par l'absence d'arthrite, de périostite ou de décollement épiphysaire et par l'extrême rareté des séquestres.

Roger, Vidal et Bezançon ont réalisé des myélites. Les symptômes médullaires apparaissent brusquement 7 jours à 2 mois après l'inoculation au lapin ; les troubles moteurs revêtent soit l'allure d'une paraplégie flasque, soit celle d'une contracture. Les lésions médullaires surtout dégénératives diffuses portent sur la substance grise et les cordons blancs ; les grandes cellules multipolaires présentent des lésions dégénératives variées : dégénérescence granuleuse, vacuolaire, vitreuse, atrophique, avec hémorragie abondante. Dans les cordons blancs, désintégration de la myéline avec hypertrophie du cylindraxe.

Verger et Brandeis ont réalisé des lésions nerveuses interstitielles en injectant du streptocoque dans le nerf sciatique.

L'injection de streptocoques au lapin détermine dans la majorité des cas des septicémies chroniques, avec diarrhée, amaigrissement, et à une période plus tardive (un à deux mois), des signes de paralysie flasque ou avec contracture. L'hémoculture peut se trouver positive très longtemps après l'inoculation.

Les examens anatomopathologiques pratiqués dans un certain nombre de cas nous ont toujours montré des lésions analogues.

Nous avons pu voir dans les *poumons* des nodules inflammatoires péribronchiques avec des zones où les alvéoles étaient remplies de polynucléaires. Dans le *myocarde*, un exsudat cellulaire autour de nombreux vaisseaux avec, par endroit, des lésions dégénératives des cellules musculaires. Dans le *foie*, quelques cellules dans les espaces porte, pas de dégénérescence graisseuse. Au niveau des *reins*, de petits îlots hémorragiques avec un exsudat cellulaire très abondant autour des vaisseaux et des lésions de glomérulonéphrite.

Enfin, des *lésions du système nerveux*, au niveau de la moelle, des modifications de deux ordres : la substance grise nous montre des altérations cellulaires avec divers processus de dégénérescence et figures de neurophagie, de petits foyers hémorragiques, parfois minimes et péricellulaires. Dans la substance blanche des lésions non systématisées par leur topographie, qui ne sont pas dues à une dégénérescence par lésions supérieures, mais qui paraissent être des îlots en foyer avec déformations des gaines de myéline et des cylindres axes qui sont par place moniliforme, boursoufflés. Les ganglions rachidiens paraissent eux-mêmes altérés.

Si les lésions médullaires que nous avons trouvées paraissent rentrer dans le cadre de celles décrites par Roger, Widal et Bezançon, nous signalons pourtant, pour expliquer les signes cliniques (paralysie flasque ou paralysie avec contracture), la présence de lésions analogues dans le bulbe et la protubérance, même

jusque dans les pédoncules cérébraux. Par contre, dans nos examens, nous n'avons pas trouvé de lésions de la corticalité cérébrale.

REPRODUCTION EXPÉRIMENTALE DES STREPTOCOCCIES HUMAINES. — Mais on a cherché surtout à reproduire les lésions streptococciques les plus habituellement observées chez l'homme.

L'inoculation intradermique à la base de l'oreille du lapin, région amplement vascularisée, détermine une lésion que l'on a comparée à l'érysipèle humain ; l'oreille devient en effet le siège d'une tuméfaction œdémateuse, bourrée de microbes. Elle est chaude, rouge et paraît douloureuse, mais, à vrai dire, elle rappelle d'assez loin l'érysipèle humain. En effet, la lésion n'est pas limitée par un bourrelet périphérique net et sa durée présente une variabilité considérable. Son évolution se fait habituellement vers la suppuration franche et l'abcédation. D'autre part, et surtout elle peut être reproduite avec d'autres microbes et cette lésion tient plus à la vascularisation particulière de la région où elle est obtenue qu'à l'action élective spécifique engendrée par un germe. Elle a servi à Roger pour étudier l'influence des vaso-moteurs sur l'inflammation en général : la paralysie des vaso-moteurs augmente la résistance des tissus et hâte l'arrivée des leucocytes ; la section du sympathique augmente l'intensité de l'inflammation érysipélateuse et en prolonge la durée ; la section du nerf auriculo-cervical favorise l'infection qui peut aboutir au sphacèle.

Blake et Cécil ont inoculé dans la trachée des macaques un streptocoque exalté par passages sur la souris. Sur 9 singes, tous ont contracté une pneumonie, trois ont eu une pleurésie séro-fibrineuse et l'un deux a présenté un abcès pulmonaire. Cliniquement et anatomiquement, cette pneumonie du singe est comparable à la pneumonie de l'homme. Gay et Bernice, Rhodes, ont vu que l'on peut chez le lapin faire apparaître la broncho-pneumonie et l'empyème en injectant dans la trachée une culture sur bouillon de streptocoques et en faisant suivre l'inoculation d'une insufflation énergique.

Dans ces maladies expérimentales, le streptocoque semble agir par sa présence et la réaction tissulaire qu'elle entraîne dans l'organisme, c'est donc une maladie surtout microbienne, mais il convient de discuter le rôle toxique des produits solubles du streptocoque.

TOXINES. — Le streptocoque, comme nous l'avons vu, sécrète une lysine active vis-à-vis des globules rouges; cette lysine se produit in vivo dans l'organisme infecté et Bordet, puis Besredka, ont noté cet aspect hémolysé, sang dissout, que présente le sang des animaux infectés. Il existe en core une leucocydyne et une substance active sur les cellules de la moelle osseuse. Il est impossible de ne pas faire jouer un rôle à ces produits dans la pathogénie des accidents morbides que provoque l'infection streptococcique. Hauduroy a recherché si, dans l'infection expérimentale, la lésion du stroma globulaire pouvait se traduire par une

modification de la résistance globulaire ; dans son expérience, cette résistance s'est abaissée progressivement au cours de l'affection de 4,5 à 1,5.

Dans un autre ordre d'idées, Cester D. Dagsdedt observe que l'infection streptococcique expérimentale entraîne l'acidose et peut abaisser le PH du sang de 7,6 à 7.

Les autres toxines du streptocoque ont été discutées. Manfredi et Traversa en cultivant sur le bouillon peptoné, réalisent une toxine paralysante et convulsivante pour la grenouille et le lapin. Roger obtient en culture anaérobie une toxine qui, injectée à forte dose, réalise la somnolence, la diarrhée et l'amaigrissement de l'animal. De plus, les cultures filtrées diminuent la résistance à l'infection. Marmorek, en cultivant en sérum et en bouillon sérum, obtient aussi une toxine dont il se sert pour immuniser les chevaux. Maniaring, Boyd, Cheléote, ont étudié l'action des produits solubles sur le cœur du lapin éviscéré et revivifié, ils ont vu que ces produits déterminent la vaso-constriction, la perte du tonus ventriculaire et parfois le heart blok.

Plus récemment, G.-F. Dick et G.-H. Dick ont signalé que si on injecte à des sujets sains le filtrat de culture de st. hémolytique (en dilution à 1/100) il se produit une réaction générale, qu'ils comparent à la scarlatine, fièvre, nausées, rash scarlatiniforme; phénomènes qui disparaissent en 24 heures. Ils se basent entre d'autres sur ce fait pour admettre que la scarlatine est une toxémie, analogue à la diphtérie.

En tous cas, ces toxines streptococciques n'ont d'action notable en général qu'à partir de très fortes do-

ses, c'est-à-dire à un taux tel que l'on peut se demander quel est le rôle exact qui revient à la toxine proprement dite ou aux peptones inévitablement incorporées au milieu.

PERSISTANCE DU STREPTOCOQUE DANS L'ORGANISME. — Le streptocoque se détruit lentement et il semble persister longtemps dans les organismes infectés. Bordet a signalé qu'on voit les septicémies évoluer longtemps après inoculation. Hopkins et Parker ont remarqué que le streptocoque hémolytique introduit dans la circulation chez le chat se localise et est retenu longtemps dans le foie, la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, les reins, la rate.

En pathologie humaine, l'existence de l'érysipèle récidivant prouve bien que c'est un germe tenace. Nous avons recherché dans les sécrétions utérines de femmes qui avaient été infectées dans leurs suites de couches l'existence du streptocoque bien longtemps après la guérison et nous l'avons trouvé très longtemps après l'apyrexie, l'involution utérine et la fermeture du col.

Dans les anciennes plaies de guerre, on le voit persister très longtemps ; nous avons eu l'occasion de voir avec le Docteur Dunet un de nos camarades blessés en 1916, qui a présenté 6 ans après sa guérison apparente des phénomènes inflammatoires à streptocoques au niveau de sa plaie.

DOSE et EXALTATION DE LA VIRULENCE. — Rien n'est plus variable que la dose virulente pour un animal

donné ; l'injection de 0 cmc. 5, 1 cmc. 5, de culture, est le plus souvent nécessaire pour obtenir un effet nocif ; on ne peut pas manier le streptocoque avec la précision qui permet d'étudier la virulence du pneumocoque, qui tue d'emblée à de faibles doses les animaux qui y sont sensibles. Meyer et Ruppel ont pu obtenir des streptocoques virulents au départ en ensemençant directement, à partir des lésions humaines, dans du sang humain défibriné. Cependant, au sortir de l'organisme, le streptocoque est assez souvent virulent, quoique pas toujours. En tous cas, après quelques cultures, cette propriété s'atténue très vite. Marmorek a proposé pour conserver la virulence en milieu artificiel, l'emploi de bouillon additionné de sérum. Mme Krondold Vinaver utilise le bouillon ascite gélatiné ; il existe cependant des souches dont la virulence se conserve longtemps sans précaution spéciale ; les streptocoques myosotis et pin, virulents à la dose de 0 cmc. 00001, pour la souris, ont conservé cette activité plus de 2 ans.

L'exhaltation de la virulence est une chose possible ; on conseille pour l'obtenir d'inoculer à l'animal d'autres microbes en même temps que le streptocoque. C'est ainsi que Monti inocule le protéus ; Roger le micrococcus prodigius ; Achalme la peptone putréfiée ; Widal et Bezançon le colibacille ; Vincent le bacille typhique ; Marmorek préfère utiliser les passages successifs d'animal à animal. En les réalisant sur des lapins, il a obtenu un virus doué d'une activité extrême, qui tue à la dose de 0 cmc 000000001. A mesure qu'un microbe s'adapte à un organisme, la

dose nécessaire pour tuer cet animal devient en effet de plus en plus faible. Mais on ignore si ces microbes hyper virulents le seraient également pour l'homme et si leur pouvoir pathogène s'est développé d'une façon complète. Il semble plutôt qu'il s'agisse d'une adaptation du microbe à un acte pathogène électif qui est l'infection de l'animal sur lequel on a fait des passages. Passée sur un autre organisme, la dose nécessaire calculée par rapport au poids de l'animal est supérieure à celle qui suffisait à tuer l'organisme précédent. D'ailleurs, ce fait a frappé Besredka, qui parle de microbes de passage, il est vrai qu'il entend ceci plutôt au point de vue antigénique ; mais on a convenu avec lui que le streptocoque rendu virulent par passages successifs est transformé par son adaptation nouvelle et ne peut pas servir à la préparation des animaux en vue de l'obtention d'un sérum.

Nous avons fait des passages successifs sur la souris du streptocoque 113 Jeanne, qui s'était montré virulent à la dose de 0 cmc. 1 de culture en bouillon ordinaire dès son isolement ; après 6 passages, sa dose mortelle en 24 heures était devenue de 0 cmc. 001; nous l'avons inoculé au cobaye par voie intra-péritonéale et au lapin par voie veineuse. Un seul cobaye, sur deux inoculés à la dose de 0 cmc. 3, est mort en trois jours avec une septicémie à streptocoque ; l'autre a survécu. Le lapin inoculé à la dose de 0 cmc. 4, a survécu. Il convient de faire remarquer que le streptocoque Jeanne, souche 113, le streptocoque 114, provenant de la souris, le streptocoque 115, provenant du cobaye, présentent les mêmes propriétés sérologiques,

avec une différence cependant : c'est qu'il semble qu'à dose égale les souches de passage saturant moins le sérum, auxquels ils correspondent.

Une modification cependant importante des streptocoques exaltés est l'accentuation de leur pouvoir hémolytique. On avait d'ailleurs pensé, autrefois, que tous les streptocoques hémolytiques sont virulents et on a voulu donner comme indice de gravité d'une affection humaine le degré du pouvoir hémolytique du germe isolé dans cette infection. Il semble cependant que l'on ne peut établir sur l'intensité de l'hémolyse un critérium de virulence : des streptocoques peu hémolytiques peuvent engendrer des infections humaines graves. Alors que la propriété hémolytique se conserve très longtemps dans les cultures et ne s'atténue que très lentement, la virulence au contraire disparaît rapidement dans ces conditions. Mais cependant, il est certain que l'inoculation par passages d'un streptocoque permet de renouveler cette propriété si elle s'est affaiblie en même temps qu'elle accroît la virulence.

A l'occasion des conditions qui peuvent modifier la virulence d'un streptocoque, nous devons relater ici l'observation de fait que nous avons été amener à constater, mais dont nous ne pouvons pas donner l'explication absolue.

Un streptocoque virulent pour des cobayes témoins est mis en présence d'une culture de lochies filtrées; le mélange inoculé au cobaye dans le péritoine (0 cmc. 5 de streptocoque et 1 cmc. de filtrat) entraîne la mort de l'animal en 12 heures par péritonite. Si

l'exsudat péritonéal de ce cobaye, lavé et filtré, est inoculé dans les mêmes conditions à un autre animal, la même action se reproduit. Nous avons pu réaliser ainsi quatre passages successifs de ce principe exhalant la virulence en l'inoculant à des cobayes en même temps que différents streptocoques avirulents. Mais après quatre passages en série, nos essais ont abouti à des échecs. Ce fait a été constaté plusieurs fois et avec des filtrats de lochies de malades différentes. Il a été constaté avec le filtrat d'un liquide d'hémoculture où seul le streptocoque avait poussé et avec le filtrat d'une culture en bouillon de lochies, dans laquelle le streptocoque était rigoureusement pur. Nous avons pu ainsi tuer le cobaye avec des germes qui se montraient, en dehors de ces conditions, toujours avirulents pour lui, même à de très fortes doses. Nous n'avons pas pu trouver d'explication soutenable à ce fait. Ayant été observé à l'occasion de la recherche d'un principe bactériophagique pour le streptocoque, nous avons pensé qu'il pourrait peut-être s'agir d'un élément exaltant la virulence, dont l'action est comparable à celle du bactériophage, qui laisse, semble-t-il parfois, les races résistantes à son effet, devenir plus virulentes. D'ailleurs, une seule fois, le liquide péritonéal d'un cobaye, qui était très trouble tant il renfermait des streptocoques, s'est éclairci spontanément en 24 heures. Mais tous nos essais de lyse en série ont échoués. Nous devons noter également que ces expériences s'apparentent avec celles que Bail a réalisé autrefois avec le vibron cholérique. Cet auteur expliquait un phénomène analogue à celui qui vient d'être décrit par l'existence d'aggressines.

Les notions que nous venons d'exposer sur la virulence laissent encore la question du pouvoir pathogène du streptocoque entourée de beaucoup d'inconnues. La variabilité extrême de la virulence des streptocoques, le peu de rapport qui existe entre la gravité de l'infection humaine et la virulence pour l'animal, montrent que l'étude précédente est surtout théorique. On ne peut pas d'ailleurs conclure de ce qu'un microbe est virulent à ce qu'il est pathogène. Nous allons exposer rapidement l'étendue du rôle pathogène du streptocoque pour l'homme avant de discuter, dans un autre chapitre, la contagiosité et l'épidémicité de ces streptococcies.

*Les streptococcies humaines.
Généralités sur le pouvoir pathogène
du streptocoque.*

Le streptocoque est susceptible de donner des infections extrêmement polymorphes. Sa présence en pathologie se rencontre dans trois cas.

1° Tantôt il n'est qu'un microbe d'association comme dans la rougeole, la scarlatine, la variole, la grippe et il joue là le rôle de microbe de sortie, suivant l'expression de Maurice Nicole. L'apparition du streptocoque au cours de ces affections est un indice de gravité considérable.

On peut le trouver également associé à la diphtérie et là encore la gravité de cette association est un fait dûment établi.

Son association aux microbes anaérobies dans les plaies infectées augmente dans de très notables proportions la gravité des lésions microbiennes ou toxiques de ces derniers. Associé au bacille de Nicolaïer, il agit vraisemblablement en détournant la phagocytose, comme dans l'expérience de Vaillard. Dans la gangrène gazeuse, Tissier note la présence du streptocoque toutes les fois qu'il y a gangrène vraie et, pour lui, ce germe est indispensable pour permettre aux anaérobies de réaliser ce syndrome.

2° Tantôt, le streptocoque détermine des lésions qui paraissent locales ou qui tout au moins ne semblent pas avoir tendance à l'extension et à la diffusion dans le sang : elles se produisent au point d'inoculation et semblent représenter une forme d'infection à minima ; il en est ainsi dans l'érysipèle dans sa forme habituelle.

D'ailleurs, bien souvent, ces infections qui paraissent locales sont en réalité des infections déjà généralisées, il en est ainsi bien souvent, dans cette forme de fièvre puerpérale que l'on dit localisée à l'utérus et aux tissus péri-utérins. Bien souvent, des localisations que l'on croit déterminées par une infection qui s'est étendue localement semblent n'être qu'une conséquence d'une phase sanguine de la streptococcie. C'est ainsi que dans l'observation correspondant à la souche 47 Hem, l'apparition d'une phelmatia alba dolens est survenue en réalité à la suite d'une septicémie constatée par hémoculture ; que les deux observations 24 et 25 ayant trait aux souches 1 Mant et 18 Nur, où il

est apparu une arthrite sacro-iliaque, lésion que l'on pourrait penser être le fait d'une infection utérine ayant gagné l'articulation, sont des observations où l'hémoculture est positive. Lorsque cependant dans l'infection des suites de couches le streptocoque semble rester dans la zone primitivement infectée, il trouve le moyen de marquer son évolution morbide bien spéciale et il donne à la maladie une allure serpigineuse; il s'étend en effet de proche en proche dans les tissus péri-utérins, conjonctifs et lymphatiques, ou encore dans la voie veineuse en déterminant ces phlébites serpigineuses allant des veines utérines aux iliaques, comme le prouvent des constations d'autopsie très classiques.

Le streptocoque reste souvent un microbe d'infection locale lorsqu'il détermine des angines qui ont alors parfois une tendance très nette, soit à durer très longtemps, soit à récidiver.

Rappelons enfin l'indice de gravité qu'entraîne la constatation du streptocoque hémolytique dans les plaies et surtout dans les plaies de guerre ; cette constatation contre-indiquant la suture comme l'ont fait admettre les bactériologistes pendant la guerre (Tissier, Lévaditi).

En somme, même lorsqu'il paraît ne déterminer qu'une infection localisée, c'est un microbe tenace qui évolue volontiers en déterminant des lésions serpigineuses et la limite de sa zone d'action est bien difficile à établir.

3° Le plus souvent, c'est un microbe d'infection générale primitive qui pénètre dans l'organisme à la faveur des muqueuses ; muqueuse pharyngée ou muqueuse utérine.

Les premiers phénomènes qui surviennent se manifestent généralement au point d'inoculation (angine dermite ou abcès ou encore métrite s'il s'agit d'une infection puerpérale). Mais il convient de remarquer que dans certains cas, les premiers symptômes locaux de la streptococcie apparaissent à distance du point d'inoculation, comme si le streptocoque manifestait un certain tropisme électif pour certains viscères. Il en est peut-être ainsi pour le poumon et la plèvre chez le jeune enfant qui fait électivement comme manifestation de la streptococcie, de la bronchopneumonie, ou encore de la pleurésie purulente, qui est la lésion que l'on semble trouver dans les streptococcies congénitales. Chez la jeune accouchée, deux observations que nous présentons plus loin (Obs. XXX et XXXI) paraissent à notre avis pouvoir être invoquées en faveur d'un uterotropisme du streptocoque. Dans ces deux cas, en effet, l'infection est survenue avant l'accouchement, ainsi que le font penser le début des accidents fébriles et la transmission de l'infection de la mère au fœtus. Déjà, une observation de Widal prouve l'existence de ces infections antérieures à l'accouchement et transmises in utéro. Dans nos deux observations les enfants sont nés malades et sont morts dans les trois jours qui ont suivi leur naissance avec de la broncho-pneumonie et de la pleurésie purulente à streptocoques. Dans l'obs. XXXI, le strep-

tocoque a été trouvé dans le sang et dans la plèvre de l'enfant, et il s'est identifié complètement au point de vue sérologique avec celui qui a pu être isolé chez la mère.

L'examen histologique des poumons a montré que des zones pulmonaires n'avaient pas respiré et donc que la pleurésie était probablement antérieure à l'accouchement. Or, la mère a fait dans la suite, comme d'ailleurs dans l'observation XXX, une infection utérine et parautérine avec phlegmon du ligament large. Le streptocoque introduit dans l'organisme par une voie inconnue, s'est fixé électivement au niveau des organes et des tissus utéro-pelviens.

Quelle que soit son origine ou le nom qu'elle porte, cette infection streptococcique est extrêmement polymorphe d'allure. Mais il est cependant possible de déceler quelques points particuliers à la lecture de nombreuses observations. La fièvre à streptocoques est une fièvre à frissons et ceux-ci marquent le début et les étapes de la maladie. Les signes généraux qui accompagnent cette élévation thermique sont toujours très intenses et la rapidité du pouls est parallèle au degré de température ; quelquefois même, cette tachycardie précède l'apparition de la fièvre, ce qui permet ainsi parfois de prévoir l'apparition de la fièvre puerpérale. Si quelquefois aucun signe clinique autre que l'hypertrophie splénique qui est presque constante, ne se manifeste ; la symptomatologie se complique le plus souvent de manifestations viscérales amenant avec elles tout un cortège de troubles fonctionnels et qui constituent la septico-pyoémie classique. Parmi ces

manifestations celles qui surviennent au niveau des poumons revêtent le plus souvent l'allure de la broncho-pneumonie qui, avec sa progression par poussées successives schématise l'évolution générale d'une streptococcie qui aime les poussées et les rechutes. Il peut y avoir formation de pus dans tous les organes : méninges, péritoine, articulations, muscles, valvules cardiaques, parois veineuses ; il y a enfin des lésions inflammatoires viscérales qui entraînent l'ictère, l'albuminurie, le délire ou des manifestations encéphaliques comme dans certaines manies puerpérales. Enfin, des manifestations cutanées diverses : érythèmes, morbilliformes, pemphigoïdes, scarlatiniformes, purpuriques, érysipélateux, peuvent survenir. Nous avons observé des streptococcies puerpérales compliquées d'érysipèle et chaque fois ces infections nous ont paru d'une gravité exceptionnelle.

Les manifestations sanguines sont particulièrement intéressantes, à cause des actions spéciales qu'exerce le streptocoque sur les globules rouges et l'hémoglobine. Le purpura et les manifestations hémorragiques diverses peuvent s'observer comme dans toutes les infections ou toxémies graves. Pour Widal, le streptocoque agit soit directement sur les petits vaisseaux, soit par action vasodilatatrice (purpura myélopathique). Legrain a signalé la fréquence des hémorragies dans les plaies compliquées de streptococcémies. La métrite hémorragique, simple avec hémorragie utérine, sans rétention placentaire, n'est pas rare dans l'infection puerpérale. Peut-être, dans certains cas, l'hémolyse sanguine est-elle en cause dans des acci-

dents observés. Sacquépée a publié une observation d'ictère hémolytique due au streptocoque. Dans un cas (Obs. XXXI), nous avons pu constater que le sang d'un enfant atteint de streptococcie était complètement laqué. De toute façon, la streptococcie est une maladie anémiante.

Le plus souvent, une ou deux de ces manifestations viscérales surviennent et la streptococcie revêt autant de formes cliniques, mais son évolution générale peut se schématiser d'après deux types.

Tantôt l'évolution se fait suivant une forme serpiginieuse, plus ou moins rapidement mortelle, après succession continue de manifestations, comme dans l'observation XX, où l'on a vu survenir de l'érysipèle, lui-même serpiginieux, de la phlébite à bascule et de la broncho-pneumonie confluente. Il semble dans ces formes que le streptocoque diffuse sans arrêt, dans un organisme, incapable de se défendre et c'est à elles que l'on doit rapporter les formes péritonéales de l'infection puerpérale.

Plus souvent, elle se fait par poussées successives de quatre ou cinq jours chacune, pour se résoudre finalement par une localisation purulente qui entraîne alors l'apparition des grands clochers thermiques, l'évolution est alors commandée à la fois par le siège et par l'allure anatomique de cette localisation. Si l'abcès collecté est susceptible d'évacuation, la température et l'état général seront modifiés favorablement. Des localisations sont spécialement redoutables. Il en est ainsi dans l'endocardite ulcéro-végétante. La broncho-pneumonie est une terminaison très habituelle, nous avons déjà dit que son évolution reflète

l'évolution générale de toute streptococcie, soit qu'elle procède par poussées comme dans ses formes mamelonnées, soit qu'elle prenne une allure serpigineuse, comme dans ses formes pseudo-lobaires ou de catarrhe suffocant.

Lorsqu'elle se prolonge et lorsque là suppuration persiste, la streptococcie prend une forme torpide cachectisante et elle peut aboutir à la dégénérescence amyloïde.

Il est possible toutefois que le streptocoque réalise des formes septicémiques pures, sans localisations spéciale; quoique l'apparition d'infarctus du poumon, sans phlébite apparente, montre dans certains cas qu'il y avait une petite localisation veineuse. D'autres fois, la streptococcie se limite à une poussée thermique et et se résoud simplement.

Par quoi sont déterminées de telles infections et quelle est l'étiologie exacte qui les commande, quels sont les streptocoques parmi les streptocoques hémolytiques qui peuvent les réaliser, c'est ce que nous demanderons à l'étude épidémiologique.

CHAPITRE VII

Epidémicité des infections à streptocoques.

Application de la classification en types à l'épidémiologie de l'infection puerpérale.

Lorsqu'on recherche dans les publications, mêmes très anciennes, l'histoire des streptococcies, on s'aperçoit que le streptocoque a créé bien souvent de véritables épidémies de maladies, le plus souvent d'ailleurs très polymorphes. L'épidémicité de l'érysipèle, dont Hippocrate citait déjà des exemples, n'est plus à démontrer. Hirsch signale une épidémie apparue au Canada en 1841, et qui a envahi les Etats-Unis. En même temps que des érysipèles, on voyait se produire des streptococcies diverses et des septicémies. Elle représentait, dit Bernard, une véritable peste streptococcique. En 1860, Sevestre signale une épidémie survenue à Beaujon. En 1874, on a vu, dit Bonnemaison,

survenir des érysipèles avec une fréquence toute particulière, ainsi également à Belfort en 1874 et 1876. Des épidémies, survenues dans l'armée, ont été relatées par Dulry, Marty, à Chartres, en 1898 ; par Mertz, à Gap, en 1898. Rappelons, enfin, qu'il est fréquent de voir un cas d'érysipèle de la face qui semble sporadique, s'être développé en réalité dans un milieu (famille, école, caserne), où des angines, des otites, des phlegmons venaient de se produire. Les angines à streptocoques surviennent aussi sous forme d'épidémie. Busquet a relaté l'épidémie d'angine à streptocoques survenue au camp de Saint-Médard. Le Damany a rapporté l'épidémie de Rennes en 1890. De nombreuses recherches américaines ont eu pour but, ces dernières années, d'étudier les épidémies d'angines et le rôle des porteurs de germes dans leur éclosion et leur diffusion (Davis et Rosnow, Hambourger à Chicago et à Baltimore). Pendant la guerre, Courcoux et Lermoyez ont décrit une épidémie d'angines sur le front. Lermoyez a signalé la contagion des otites moyennes. La statistique de Reverchon, au Val-de-Grâce, citée par de Lavergne, montre qu'il existe des épidémies d'otites et de mastoïdites streptococciques. En 1918, on a signalé en Amérique, au camp Shelby, 138 cas d'otites suppurées à streptocoques, survenus en quelques mois.

Quand il complique des maladies infectieuses ou éruptives, il se transmet le plus souvent d'infecté à infecté, en créant de véritables épidémies. M. Bard a montré la contagiosité et l'épidémicité de la broncho-pneumonie post-rubolique. Widal a signalé que cer-

taines épidémies de rougeole s'accompagnent en séries de complications des voies respiratoires. P. Courmont, Durand et Dufour ont montré l'importance des porteurs de germes pharyngés dans la genèse des complications secondaires de la grippe pendant l'épidémie de 1918. En 1889, à la Pitié, dit de Lavergne, on place des grippés atteints de broncho-pneumonie dans la salle Serre où se trouvaient déjà des thyphiques convalescents ; à quelques jours de là, ces derniers mouraient de broncho-pneumonie.

L'existence des épidémies d'infection puerpérale est certaine. Avant l'ère pasteurienne, cette maladie semblait survenir dans les maternités sous la forme d'épidémies massives, comme l'explique la contagion de femme à femme par l'intermédiaire des accoucheurs, qui ignoraient l'asepsie. On trouve dans la thèse de Maygrier et dans les travaux de Churchill, la liste des épidémies qui sont signalées depuis 1652 jusqu'à 1861. Ces épidémies paraissaient d'une extrême fréquence et si au cours de l'une d'elles, on voyait se succéder des manifestations polymorphes; il y avait des cas où une spécialisation fonctionnelle du microbe donnait à l'épidémie une physionomie particulière. Actuellement, depuis l'asepsie, les épidémies d'infection puerpérale n'apparaissent pas avec ce caractère aussi massif. Il semble que les cas qui les constituent surviennent à distance les uns des autres, comme des manifestations sporadiques et l'épidémie de streptococcie revêt une allure prolongée, moniliforme, tenace, essaimée sur plusieurs années. D'ailleurs, même dans les histoires d'épidémies an-

ciennes, on s'aperçoit que quelquefois la streptococcie puerpérale qui sévissait dans une maternité ou dans une région, se prolongeait pendant plusieurs années.

De la Motte, en 1713, signale une épidémie qui régnait hors de l'hôpital, dans les campagnes, chez les nouvelles accouchées, qui étaient atteintes sans distinction ; qu'elles aient été explorées ou non. Fodéré dit qu'une épidémie régna à Paris de 1763 à 1767. Storck, de Vienne, relate une épidémie de péritonite qui a régné de 1770 à 1772. Léake dit qu'à l'hôpital Westminster régna une épidémie de pseudo-rhumatisme infectieux puerpéral de 1769 à 1771. Doulcet appelle l'attention en 1782 sur une épidémie sévissant à l'Hôtel-Dieu, cette maladie régnait depuis 1774 et entraînait la mort par péritonite. Gordon a observé l'épidémie d'Aberdeen, qui dura de 1782 à 1789. De 1774 à 1786, dit Bar, la fièvre puerpérale a régné sans désespérer à l'Hôtel-Dieu de Paris. Colins a relaté l'épidémie de Dublin qui a duré de 1818 à 1823 ; puis, de 1825 à 1829 ; Fergusson celle de Londres, qui a duré de 1827 à 1829, puis de 1835 à 1838.

Ainsi se trouve naturellement impliquée, car le streptocoque est un microbe qui ne résiste pas en dehors des milieux albumineux, la possibilité de porteurs de germes constituant la réserve des microbes d'épidémie. La streptococcie doit probablement être considérée, ainsi que le pense de Lavergne, comme une infection transmise par les gouttelettes de Flugge, véhicule du streptocoque hémolytique dont L'Habitat et le Rhino-pharynx. On admet actuellement que l'érysipèle trouve son origine dans le développement de l'infection, à partir des muqueuses et souvent il est précédé d'une angine ou d'un coryza. De même, l'otite, la broncho-pneumonie ; d'ailleurs, l'angine est une manifestation qui se retrouve dans toutes les épidé-

mies ; même dans l'infection puerpérale, où, cependant, elle n'est guère cherchée au début des épidémies. Elle est relatée dans l'observation d'une série d'infections survenues à la clinique Tarnier et rapportées par Chavanne et Planche. Le début de l'épidémie fut en effet, déclenché par l'arrivée dans la salle d'une malade atteinte d'angine.

Le streptocoque se trouve dans la gorge (Widal, Bezançon, Netter), mais le streptocoque hémolytique n'est pas constant. 15 p. 100 seulement des recrues américaines, d'après Bryan, étaient porteurs de streptocoques hémolytiques. Blake admet aussi ces porteurs de germes et il les considère comme très importants dans le développement des streptococcies. La propagation de lit à lit dans les infections broncho-pneumoniques ou angineuses, la limitation des groupements épidémiques semblent montrer qu'il s'agit d'une hétéro-infection qui se transmet, et non pas simplement d'une auto-infection par réveil d'un streptocoque dit saprophyte. Si la saison joue un rôle, ceci n'implique pas la non existence d'une hétéro-infection ; les maladies les plus hautement transmissibles subissant elles aussi l'action des saisons.

Cependant, l'existence du streptocoque saprophyte au niveau des muqueuses a servi d'argument à ceux qui considèrent la streptococcie comme étant souvent une auto-infection ; ce n'est qu'à propos de l'infection puerpérale que nous discuterons cette question, car nos recherches nous ont permis d'apporter une contribution à l'étiologie de cette maladie.

*Les données classiques sur l'étiologie
de l'infection puerpérale.*

Après les quelques précurseurs qui eurent la notion de la contagion, comme Gordon, Holmes, Sémelweiss, Tarnier, la véritable raison de l'infection des accouchées fut donnée par Pasteur et par Doléris. La fièvre des accouchées est une infection et une infection contagieuse. Malgré ce fait considérable, dont la conséquence a été la diminution considérable du nombre de ces infections dans les hôpitaux, l'étiologie de beaucoup de ces fièvres est restée encore entourée d'un certain mystère. On ne sait pas encore pourquoi le streptocoque hémolytique, qui est en cause dans l'immense majorité des cas, se développe à la suite d'accouchements qui sont pratiqués avec les mesures d'asepsie que tous les accoucheurs ont préconisées à la suite de la découverte de Pasteur. Rappelons que c'est Bischoff, Stadfeldt, Fritsch, Schröder, Breisky, Lucas, Championnière, Tarnier, Bar, qui ont institué les premiers ces mesures d'asepsie, dont l'usage s'est complètement répandu dans les maternités. Or, ces cas d'infection, qui apparaissent encore, surviennent indistinctement, dans la même proportion, que les femmes soient ou ne soient pas explorées, que les accouchements soient normaux ou dystociques et même, d'après certaines statistiques, qu'ils soient faits avec ou sans gants stérilisés. La dernière statistique publiée par Hauch, à l'occasion du Congrès de Strasbourg de 1923, et qui porte sur

plus de 4.000 accouchées, montre que la morbidité est la même, que les femmes aient accouché avec ou sans exploration vaginale. Herff, Zangmeister n'ont pas constaté une réduction de la morbidité puerpérale après l'usage des gants.

Aussi, à côté de l'hypothèse de l'hétéro-infection, dont Pasteur avait montré l'existence, a-t-on invoqué la théorie de l'auto-infection, pour expliquer la morbidité puerpérale. En effet, s'il est vraisemblable que le streptocoque hémolytique puisse être apporté par l'accoucheur, dont la stérilisation des mains est insuffisante, et puisse être transmis ainsi par cet intermédiaire, de femme à femme, on ne peut plus invoquer, dans sa rigueur absolue, cette explication, depuis que l'asepsie est en usage.

LA THÉORIE DE L'AUTO-INFECTION. — Ahfeld et Kallembach en ont été les premiers partisans. Elle fut admise par Maygrier et Doléris ; niée par Fochier et par Léopold. Elle est toute entière basée sur l'étude de la flore microbienne normale du vagin et de l'utérus. Ses partisans ont pensé qu'ils pourraient inférer de ce qu'il existe des streptocoques dans le vagin et le col utérin ; que ces microbes sont susceptibles de déterminer une infection en se généralisant sur un organisme spécialement préparé. Cette hypothèse fait donc intervenir deux ordres de faits : des constatations bactériologiques sur la flore vaginale normale et une conception sur le rôle du terrain dans le développement de ces germes.

a) Les constatations bactériologiques sur la flore vaginale ont donné des résultats contradictoires.

Rappelons les principaux : pour Bensies, le streptocoque se rencontre deux fois sur quinze dans la vulve. Pour Mme Dubendorfer, dans 72 % des cas. Pour Winter, Steffek, Burghubern, il y a des germes pathogènes dans la vulve ; pour Gœnner, il n'y en a pas. Pour Dœderlein, confirmé par Burkhardt, la sécrétion lochiale qui serait bactéricide, existerait seulement dans 55 % des cas. Pour Kroenig, au contraire, il n'y a pas de germe pathogène dans les lochies. Pour Walthard, dans 27 % des cas, le streptocoque existe chez les femmes saines n'ayant pas subi d'exploration. Pour Kobblank, dans 10 %, pour Goener 5 %, pour Stattler et Winkler 12 %, pour Mme Dubendorfer 36 %. Enfin, le col utérin est stérile pour Strogonov. La dernière statistique, celle de Mme Krongold, Vinaver, montre que le streptocoque hémolytique est présent dans les lochies de plus de un tiers des accouchées fébriles ou non. Nous l'avons recherché nous-mêmes chez un grand nombre de malades, mais on ne trouve le streptocoque hémolytique vrai qu'assez rarement, 3 fois sur 100 environ.

Mais il faut faire observer qu'aucune preuve ne peut être donnée du rôle pathogène éventuel de ces streptocoques, que l'on trouve, en apparence, à l'état de saprophyte dans les voies génitales, à moins que l'on ne fasse intervenir un mystérieux terrain sur lequel ils peuvent évoluer.

b) Cette conception du terrain spécial est difficile à discuter. Il est certain que l'état puerpéral crée un état de moindre résistance, au cours duquel peuvent se déclancher des états infectieux qui étaient latents avant lui. Mais toutes les femmes accouchées sont des femmes se trouvant dans les mêmes condi-

tions physiologiques, assez jeunes pour ne pas avoir de tare déjà constituée; l'infection, lorsqu'elle survient chez elles, apparaît, quel que soit le mode d'accouchement ou la longueur du travail. Le streptocoque hémolytique, s'il peut se trouver à l'état de saprophyte apparent, se rencontre ainsi chez des femmes qui viennent d'accoucher et qui présentent cet état pueréal à moindre résistance physiologique. Pourquoi ces femmes, qui ont un streptocoque dans leurs lochies, ne font-elles pas d'infection, même minime ? Et aussi, pourquoi ce terrain offrirait-il un champ favorable, uniquement au développement du streptocoque et non aux autres germes, qui sont presque constants dans le vagin et qui sont parfois pathogènes pour l'homme dans d'autres conditions, comme le staphylocoque, le colibacille, etc... Or, ces germes se trouvent exceptionnellement dans le sang de fièvre puerpérale déclarée.

Aussi, peut-être, vaut-il mieux considérer l'infection puerpérale comme une hétéro-infection, d'autant plus que cette conception est plus riche en conclusions pratiques et plus encourageante pour tenter une prophylaxie. Nous sommes conduits à l'admettre, après les constatations biologiques que nous allons exposer.

*Constatations bactériologiques
sur une épidémie d'infections puerpérales.*

Etant donné l'impossibilité d'établir avec certitude si un streptocoque donné est purement saprophyte ou susceptible d'être pathogène, nous nous sommes demandés si la classification en types sérologiques nous indiquerait quelle est la fréquence du type rencontré dans une infection déterminée.

Si les streptocoques du type I présentent une grande variété d'origine et ont déterminé des infections extrêmement polymorphes, il n'en est pas de même des streptocoques du type II, dont l'étude est particulièrement instructive.

Au moment où nous commençons nos recherches, nous avons été frappés de constater que sur 34 souches prélevées dans un même service (14 provenant d'infection contractée dans le service, 10 provenant de femmes ayant contracté leur infection avant d'entrer dans le service et 10 provenant de lochies d'accouchées non fébriles), aucune des souches provenant de femmes non fébriles ou ayant été contaminées au dehors, ne se classaient dans un type, qui groupait, au contraire, déjà 7 souches provenant de femmes infectées dans le même service. Ce type identifié par l'agglutination et la saturation des agglutinines des séreums expérimentaux, a constitué, dans la suite, notre type II, qui rassemble, comme nous allons le voir, la plus grande partie des infections survenues

dans un même service, pendant trois ans. Il groupe, en effet, les souches de toutes les observations suivantes :

Obs. I	..	correspond à la souche	48 bois...	infection survenue en	Avril 1922.
— II.	—	—	45 I. P.	—	Avril 1922.
— III.	—	—	F. C.		Mai 1922.
— IV.	—	—	39 Dail...	—	Mai 1922.
— V.	—	—	51 Coll...	—	Juillet 1922
— VI.	—	—	55 Pac...	—	Juillet 1922
— VII.	—	—	56 Verd...	—	Juillet 1922
— VIII	—	—	71 Vir	..	Août 1922.
— IX.	—	—	76 Vir.	..	Sept. 1922.
— X.	—	—	78 Lap...	—	Sept. 1922.
— XI.	—	—	108 Fer.	..	Avril 1923.
— XII	—	—	96 Wint...	—	Mai 1923.
— XIII	—	—	100 Lob...	—	Juin 1923.
— XIV	—	—	109 et 110.	—	Juin 1923.
— XV.	—	—	118 R. V.	..	Nov. 1923.
— XVI	—	—	120 Cog.	..	Janv. 1924.
—	—	—	99 Per.	..	Mai 1923.

Ces 18 souches correspondent donc à des infections survenues toutes dans le même service et ces microbes se classent tous dans le type II. Au contraire, dans ce groupe, qui paraît fréquent et dont nous possédons d'excellents sérums expérimentaux, qui ont été beaucoup étudiés, il ne rentre que deux autres souches ayant une origine différente (infection Bon P. L., venant de l'Hôtel-Dieu, et infection Bans, soignée à la Charité, mais contaminée dans la ville). Nous avons donc toutes raisons de penser que nous sommes en présence d'une microbe d'épidémie ayant donné des infections dans un même service pendant plus de deux ans. Cette opinion, que nous avons déjà émis à la Société de Biologie et à la Société d'Obstétrique de Lyon, où nous avons présenté nos premières cons-

tations, a été amplement confirmée dans la suite. Il nous paraissait vraiment remarquable, à mesure que nous isolions des souches nouvelles, de constater que seules celles qui provenaient de la maternité de la Charité pouvaient se classer dans le type II. Mais cette épidémie présente des particularités. Elle a évolué pendant plus de deux ans dans un même service. Or, toutes les infections qui la constitue sont survenues à des intervalles d'un ou plusieurs mois. Les malades, qui sont isolées à l'infirmerie, sitôt qu'elles présentent de la fièvre, et qui sont placées ainsi dans un service indépendant, au point de vue du personnel et du matériel, de celui de la maternité où se font les accouchements, ne peuvent être considérées comme étant les porteurs servant d'intermédiaires entre les infections successives. De plus, ces malades étaient, pour la plupart, complètement sorties de l'hôpital, lorsqu'une infection nouvelle, à type II, survenait dans le service. L'infection de femme à femme, par l'intermédiaire de l'accoucheur ou du personnel du service, n'est donc pas vraisemblable.

Etant donné la durée de cette épidémie, étant donné qu'elle est survenue dans un service où, quoique le personnel soit nombreux, toutes les précautions d'asepsie sont prises, il faut admettre qu'il y avait dans le personnel des porteurs de germe de streptocoque à type II. Il faut l'admettre aussi, parce que le streptocoque ne vit pas en dehors d'un organisme et que sa présence dans les poussières est plus que problématique. On arrive ainsi à penser que les por-

teurs de germe, du personnel, avaient le streptocoque dans leur gorge. Leur recherche a été tentée, mais pas très systématiquement, surtout en raison de la difficulté suivante : lorsqu'on isole les streptocoques hémolytiques de la gorge, on constate que plusieurs sont de types différents. C'eût été alors une recherche beaucoup trop longue que d'isoler des quantités de colonies et de les soumettre aux épreuves d'agglutination, d'autant plus que le personnel de ce service est assez nombreux.

Nous concevons la contamination par les porteurs de germe de la façon suivante : pendant que l'accoucheur attend le moment d'intervenir, après avoir pratiqué l'asepsie de ses mains, il reste longtemps en attente, et il est inévitable que le fait de parler projette sur ses mains ou sur ses gants, des gouttelettes de Flugge, qui renferment le streptocoque. On pense alors facilement que le streptocoque déposé sur la vulve puisse remonter par capillarité jusque dans la cavité utérine largement béante. L'utilisation du masque, dans le service de M. le Docteur Voron, a beaucoup diminué dans la suite la morbidité de ce service.

L'étude des streptocoques du type II est encore instructive à un autre point de vue : toutes les infections qui ont été déterminées par ce germe sont des cas dont la gravité s'élève au-dessus de la moyenne. On n'aura qu'à consulter nos observations pour en juger. On verra que toutes correspondent à des infections très sérieuses, où l'état général était très atteint et dont la mortalité est élevée. Nous publions toutes les observations, sauf celle qui correspond à

la souche 99 Per, qui n'a pu être retrouvée, mais nous avons le souvenir très précis qu'il s'agissait, là encore, d'une infection grave. Donc, chaque fois que ce microbe a été rencontré, il y avait une infection, et une infection grave. De plus, aucune souche, qui se classe par ailleurs dans ce groupe, n'a comme origine une infection bénigne. *Ce microbe du type II nous apparaît comme susceptible de déterminer une infection chez toute accouchée qui le présente et, étant donné les circonstances dans lesquelles il a été retrouvé, nous pensons qu'il est incapable d'être toléré comme saprophyte chez une accouchée non infectée.*

Les microbes du type II ne sont pas les seuls qui aient été rencontrés à la maternité. Quatre souches, qui ont pu y être recueillies, se classent dans un groupe spécial : le type IV, et correspondent aux infections suivantes :

L'infection 72 Laig... survenue à la Maternité en Juillet 1922.

L'infection 107 Clem... survenue à la Maternité en Juin 1923.

L'infection 117 Dev... survenue à la Maternité en Janv. 1924.

Mais avec ces trois souches se classe le microbe 82 Gaud. rencontré en août 1922, chez une femme qui avait accouché à la Maternité et qui n'a présenté qu'une très légère élévation de température tout à fait passagère.

Ces microbes sont des streptocoques chromogènes, qui constituent un groupe très isolé, dans lequel aucun des autres chromogènes, isolés en différents endroits, ne trouve de place. Peut-être ont-ils été transmis, de distance en distance, par le personnel stable, qui est porteur de germe.

L'étude sérologique des streptocoques montre encore que lorsqu'une infection survient, elle est toujours monomicrobienne ; chaque fois que nous avons isolé plusieurs streptocoques chez la même malade, ces germes se sont montrés appartenir au même type sérologique. Le streptocoque des lochies est toujours le même que celui qui est trouvé dans le sang, les articulations, le péritoine, etc... Le streptocoque d'une mère est le même que celui que l'on peut trouver chez l'enfant (souche Es, A, B, C). Les streptocoques isolés des lochies à plusieurs jours de distance sont les mêmes, ainsi que nous avons pu le constater. Les streptocoques isolés par des procédés différents (avec ou sans usage de milieux d'enrichissement) sont identiques.

En résumé, il semble que dans beaucoup d'infections l'étiologie exacte doive être recherchée dans une contamination par un véritable microbe d'épidémie, dont le réceptacle est vraisemblablement la gorge de personnes saines ; les streptocoques représentant le type II de notre classification se présentent comme étant de tels germes, qui semblent en outre, lorsqu'ils se rencontrent chez les accouchées, être toujours la cause d'une infection grave et souvent mortelle.

CHAPITRE VIII

Le sérum antistreptococcique.

Application de la classification en types à la préparation du sérum.

La sérothérapie antistreptococcique est loin d'être arrivée à la perfection que l'on est en droit d'espérer ; c'est qu'elle se heurte non seulement aux difficultés que l'on rencontre dans la préparation et l'utilisation de tous les sérums antimicrobiens, en général, mais encore aux notions imprécises que nous avons sur l'immunité antistreptococcique. A priori, l'existence de l'érysipèle à répétition pourrait faire douter que cette immunité soit possible. Mais il faut songer que cette forme d'érysipèle n'est pas la règle et que des variations individuelles dans les réactions de défense antimicrobiennes sont vraisemblables, aussi bien que sont certaines les variations que présentent les animaux que l'on immunise contre des toxines cependant maniables avec beaucoup plus de précision que l'on ne peut faire avec des microbes. Si l'on peut penser que,

peut-être, l'immunité créée par une première atteinte streptococcique est précaire, il faut admettre cependant que celle-ci est possible, surtout si l'on songe que la multiplicité des streptocoques explique qu'elle soit probablement très élective. D'ailleurs, l'évolution des maladies à streptocoques montre bien que l'organisme sait se défendre au cours de celles-ci et sait utiliser les propriétés générales que sont susceptibles d'acquérir les sérums des sujets infectés.

Rappelons que Levaditi a montré qu'au cours de l'infection de plaies de guerre par le streptocoque, l'injection intradermique du microbe en cause permet la constatation d'une rougeur locale indiquant alors que le sujet est en voie de défense, d'immunisation et par là de guérison. Cet auteur note, il est vrai, à l'occasion des mêmes recherches, que l'immunité anti-streptococcique s'établit lentement et que de grandes différences s'observent suivant les sujets dans la création d'un état réfractaire.

Disons également que G.-F. Dick et G.-H. Dick ont signalé, en 1924, que l'injection intradermique de 1/10 de centimètre cube d'une culture de streptocoque hémolytique d'origine scarlatineuse filtrée et diluée à 1/1000, provoque une réaction analogue au shick chez les sujets réceptifs à la scarlatine et ne provoque aucune réaction chez ceux qui sont immunisés contre cette maladie. Ces auteurs pensent que leur réaction représente une réaction de réceptivité ou d'immunité à l'égard de la scarlatine. Quoique ce fait très récent ait été contrôlé par Zingher, il ne peut être considéré encore comme la preuve que la scarlatine est due au streptocoque hémolytique seul, mais il peut témoigner d'une immunité acquise contre le streptocoque.

Il faut observer cependant que la défense contre le streptocoque est avant tout d'ordre phagocytaire, comme le fait remarquer Bordet. La réalisation d'un

sérum thérapeutique capable de conférer une immunité passive demande une hyper-vaccination que l'on n'obtient pas toujours, et il n'est pas certain que la libération des ferments leucocytaires soit la seule source des anticorps.

La sérothérapie antistreptococcique est cependant établie sur de solides constatations et si ses difficultés sont très grandes, les résultats que l'on a obtenu avec elle, dans certains cas, sont si encourageants que l'on s'explique la constance des efforts de nombreux chercheurs pour perfectionner les techniques de sa préparation. Ce sérum a des partisans convaincus et, depuis 25 ans qu'il existe, il est un de ceux, comme le remarque aussi Besredka, qui, malgré toutes ses imperfections, est parmi les plus demandés aux Instituts sérothérapiques.

Persuadé, pour notre part, qu'une des raisons de son irrégularité d'action est dans les différences qui existent entre les races de streptocoques, comme le pensait Jules Courmont, nous avons la conviction que la classification en types et l'étude des antigènes de différents streptocoques doit permettre d'améliorer la sérothérapie antistreptococcique. Ainsi, ce chapitre sera une conclusion naturelle aux recherches que nous avons effectuées, et ceci d'autant plus que jusqu'ici, comme nous l'avons fait remarquer au début de ce travail, toute la question du streptocoque a roulé sur l'indentification de races distinctes.

Les sérums anti-streptococciques.

Charrin et Roger ont obtenu, les premiers, en 1895, un sérum thérapeutique, en immunisant le mulet. Essayé sur un petit nombre de fièvres puerpérales, leurs résultats sont déjà très encourageants et ils laissent prévoir toute la série des travaux que nous allons énumérer.

SÉRUM DE MARMOREK. — Marmorek prépare, en 1895, un sérum antistreptococcique en vaccinant le cheval contre un microbe dont la virulence, exaltée par passages sur le lapin, est devenue extrême. Il innocule le cheval sous la peau, d'abord avec de faibles doses (1 cent. cube de culture en bouillon sérum). L'animal réagit fortement par de la fièvre et de l'œdème local. Après la guérison de ces accidents, il injecte une dose plus forte, jusqu'à ce que l'animal supporte 50 à 100 centimètres cubes de culture. Vingt-quatre jours après la dernière inoculation, ce sérum est nettement préventif. En effet, si on l'administre 24 heures avant l'inoculation au lapin d'une dose cent fois mortelle, il protège complètement l'animal. Il est vrai que son pouvoir curatif est limité : si on inocule la même dose de germes, l'animal ne peut être sauvé que si l'injection de sérum est faite au moins six heures après. Enfin, ce sérum possède une sensibilisatrice, comme l'a observé Bordet.

Plus tard, Marmorek prépare un sérum qui est, en réalité, un mélange du sérum de deux chevaux immunisés chacun avec une technique différente : l'un par injection intraveineuse de 42 souches de streptocoques, l'autre par l'inoculation d'une toxine obtenue après les manipulations suivantes :

On cultive le streptocoque dans un mélange de sérum et de leucocytes provenant de cobayes traités au préalable par le sérum spécifique et rendus par conséquent très réfractaires au streptocoque. Le microbe est ensuiteensemencé dans un bouillon renfermant 10 % des deux solutions suivantes :

1° Leucine 4 p. 350,

2° Glycocolle 1 p. 200.

Le filtrat de la culture est toxique dès le huitième jour, à la dose de 0 cc. 20 à 0 cc. 5.

Enfin, Marmorek remarque qu'un bon sérum n'est obtenu qu'après une année d'immunisation du cheval.

Essayé par Chantemesse, dans l'érysipèle, par Pinard, dans l'infection puerpérale, ce sérum a donné de bons résultats.

SÉRUM D'ARONSON. — Il diffère peu du premier sérum de Marmorek. Alors que celui-ci est obtenu par l'injection de culture en bouillon sérum, celui d'Aronson est préparé par l'inoculation de culture en bouillon glucosé. De plus, il est constitué par un mélange de sérums obtenus les uns par inoculation de culture, rendue virulente par des passages ; les autres par l'inoculation de culture non virulente, mais provenant directement de l'homme. Le sérum

d'Aronson, qui est préventif, possède aussi, comme son auteur l'a constaté, des agglutinines spécifiques.

Ruppel a perfectionné le procédé d'Aronson, en inoculant au même cheval des cultures virulentes et des cultures de bactéries n'ayant pas passé sur l'animal.

SÉRUM DE JULES COURMONT. — Jules Courmont modifie, lui aussi, dans ses détails, la technique employée par Marmorek pour vacciner le cheval. Il commence à imprégner le cheval avec des produits solubles de streptocoques et à ne lui inoculer que plus tard des cultures virulentes. Il injecte d'abord 5 à 10 cent. cubes de culture en bouillon sérum, de quinze jours à trois semaines. L'animal fait de petites élévations thermiques et un peu de gonflement local. Il se rétablit et on peut ensuite augmenter les doses en injectant successivement 15, 20, 30, 50, 100 centimètres cubes. Après cette immunisation à la toxine, l'animal supporte les cultures virulentes et vivantes, sans faire d'abcès. Le sérum est dosé par le procédé de Nocart : recherche de la plus petite quantité de sérum qui guérit l'animal inoculé, avec un nombre donné de doses mortelles de streptocoques.

Mais nous avons déjà dit que Jules Courmont constate bientôt, ainsi que Méry, Pétrusky, Van de Welde, que le sérum monovalent antistreptococcique a une action limitée, qui ne s'exerce que contre un nombre restreint de souche. Avec Desse, il prépare un sérum polyvalent par immunisation de l'âne, animal très sensible et qui réagit très fortement aux injections.

SÉRUM DE TAVEL. — Tavel prépare son sérum en le rendant polyvalent. Il admet, en se basant sur la théorie d'Ehrlich, que les groupes récepteurs de différentes races de streptocoques n'ont pas la même constitution et il inocule à ses animaux différentes souches n'ayant pas passé par l'animal. Les résultats cliniques qu'il présente sont assez satisfaisants et on voit, sur les courbes thermiques, que la défervescence suit régulièrement l'injection de sérum.

LES SÉRUMS DE DENYS, DE LECLEF, DE MENZER. — Ils sont, eux aussi, parmi les premiers sérums préparés, des sérums polyvalents. Denys inocule au cheval plusieurs échantillons de virulence exaltée. Menzer emploie exclusivement des virus non exaltés.

SÉRUM DE MOSER. — Moser prépare un sérum en 1902, avec les streptocoques trouvés dans la scarlatine, car il admet que la scarlatine est due à un streptocoque spécial. Les premiers résultats publiés par Bokay et Escherich sont si encourageants (6,70 % de mortalité chez les traités, 16,41 chez les non traités), que son emploi se généralise, sans convaincre cependant tous les auteurs de son absolue efficacité. Aussi, si Bujwid et Gertler, Pospichill, Bokay, Palmirski et Zebrowsk admettent son utilité dans la scarlatine, des adversaires nombreux s'opposent à leur conclusion : Moltchanoff, Quest, Troïski, Bilik, Bajinski, Czerny, Ganghofner ne constatent, après son emploi, aucune modification de l'évolution ou du pronostic de cette maladie.

SÉRUM DE BESREDKA. — Besredka prépare son sérum à l'Institut Pasteur, en injectant aux chevaux des streptocoques cultivés sur milieux solides. Il ensemence et cultive ses germes dans un milieu qui est un mélange à parties égales de bouillon Martin et de sérum de cheval chauffé à 56 degrés. Dans ce milieu, les streptocoques conservent très bien leur virulence. A chaque injection, il introduit 10 streptocoques différents ; tous, sauf un seul, isolés de streptococcies humaines et n'ayant pas subi de passages sur l'animal. En effet, Besredka admet que les passages sur l'animal modifient la constitution des streptocoques, qui deviennent des microbes électivement actifs contre la souris et fournissent un sérum doué d'une action limitée seulement à leur égard. Aussi, il injecte une seule souche ayant subi des passages sur la souris et qui ne lui sert que de témoin pour titrer son sérum. Chaque injection est suivie d'une forte réaction thermique (plus de 40 degrés), qui disparaît rapidement. Il note cependant que, de temps à autre, un cheval qui paraissait complètement rétabli présente brusquement de la fièvre, 10 à 15 jours après la dernière injection, en même temps que surviennent soit des troubles articulaires, soit des phénomènes inflammatoires au niveau des membres ; à ce niveau, il existe un liquide séro-gélatineux, mais aseptique.

Ce sérum est doué d'une propriété curative expérimentale très marquée. Une souris inoculée sous la peau avec une dose plus de dix fois mortelle, de streptocoques peut être sauvée, si on lui injecte 18 à 24 heures après, 1/1.000 centimètres cubes de sérum dans

le péritoine. Quant à l'effet préventif, il est déjà manifeste avec des doses dix fois inférieures à celles qui sont nécessaires pour obtenir un effet curatif.

SÉRUM DE Mme KRONGOLD-VINAVER. — Mme Krongold-Vinaver a présenté récemment une technique de préparation d'un sérum par inoculation au cheval d'un germe n'ayant pas subi de passage sur l'animal. Elle injecte 80 centimètres de culture de 24 heures sur bouillon ascite (milieu Legroux). L'animal est saigné 14 à 15 jours après l'injection, puis il est mis au repos 10 ou 15 jours, avant d'en recevoir une nouvelle. Son sérum, titré sur la souris de 15 à 20 grammes, protège à la dose de 0 cc. 1 (injectée 24 heures avant), contre 0 cc. 1 de culture (dose 100 fois mortelle). Essayé dans le service de M. Couvelaire, ce sérum a donné 38 guérisons dans 41 infections puerpérales. Mme Vinaver remarque que, lorsque la malade présente, après l'injection, des frissons et des sueurs, le pronostic est favorable et la chute de la température survient rapidement. Elle note la rareté des accidents sériques avec le sérum antistreptococcique.

SÉRUM DE M. CANTACUZÈNE. — Nous croyons savoir (1) que M. Cantacuzène prépare à Bucarest le sérum antistreptococcique en injectant aux chevaux des streptocoques isolés continuellement chez les nouveaux malades en traitement dans les hôpitaux.

(1) Ces renseignements nous ont été donnés par M. le Professeur Policard, chargé de mission en Roumanie en 1924. Ils sont confirmés par les publications de M. Nasta.

De cette façon, les animaux reçoivent au fur et à mesure, des souches nouvelles correspondant soit aux microbes des épidémies en cours, soit à des souches de qualité antigénique spéciale. M. Nasta admet, en effet, que la valeur antigénique d'un sérum est d'autant plus marquée que la souche est isolée plus récemment. Le sérum de Bucarest, employé dans les érysipèles, donne d'excellents résultats.

SÉRUM DE FRANK HUNTON. — Il est préparé avec des chevaux injectés à plusieurs reprises avec des streptocoques provenant de diverses sources d'infection. Il a un pouvoir protecteur et curateur qui persiste aussi longtemps qu'on le réactive ; il semble, à Barclay, qui l'a employé dans l'infection puerpérale, que ce sérum ait de la tendance à localiser l'infection.

Considérations sur le sérum anti-streptococcique.

On voit, par l'énumération de ces sérums, que la recherche de la polyvalence a été, malgré tout et malgré les doctrines unicistes ou dualistes, la tendance de tous les auteurs. C'est qu'en effet on conçoit parfaitement, après ce que nous avons appris avec les autres sérums antimicrobiens, le sérum antiméningococcique par exemple, que celui qui est dirigé contre le streptocoque doit comprendre les anticorps correspondant aux différents types qui constituent cette espèce microbienne. Mais la polyvalence

réalisée jusqu'ici l'a été de façon un peu aveugle et ne saurait satisfaire entièrement.

De plus, la connaissance de la diversité et même la connaissance des types laisse encore en suspens des questions très sérieuses, comme, d'ailleurs, pour tous les sérums antimicrobiens. La qualité antigénique d'un microbe n'est pas seulement fonction du type microbien dans lequel il se groupe, mais elle dépend de différents facteurs, au sujet desquels des hypothèses ont été formulées. Nous avons vu l'importance attribuée par Marmorek, Aronson, Besredka, Mme Vinaver, au milieu sur lequel le streptocoque inoculé aux animaux doit être cultivé. Les variations que l'on observe avec les toxines produites par le bacille diphtérique, suivant les milieux sur lequel il estensemencé, expliquent cette tendance d'esprit à perfectionner sans cesse le milieu de culture préalable pour améliorer la valeur du germe à inoculer. Mais peut-on dire que le bouillon sérum, ou le bouillon glucosé, ou le bouillon ascite soient parfaits à ce point de vue, sauf qu'ils permettent, pour le streptocoque, une culture abondante. Il est vrai que les auteurs qui les préconisent pensent que la virulence se maintient lorsque ces microbes y sont ensemencés.

Mais nous savons peu de choses sur la virulence des streptocoques, qui est extrêmement variable et qui n'est pas en rapport avec leur pouvoir pathogène. De plus, nous ne savons pas si celle-ci est vraiment utile pour les bactéries qui servent à la préparation des sérums. M. Nicolle et Mlle Raphaël ont montré que, pour le pneumocoque, la qualité antigénique est

en rapport avec la virulence. Nous ne savons rien de semblable pour le streptocoque. Besredka pense que les microbes rendus virulents par passages sont de mauvais antigènes pour obtenir un sérum actif contre les streptocoques humains. Nasta pense que c'est au sortir de l'organisme que les streptocoques ont le maximum de pouvoir antigène, pouvoir qu'il mesure par la valeur qu'a ce streptocoque pour fixer la sensibilisatrice d'un sérum spécifique. Dans nos expériences sur l'agglutination, la valeur antigène des microbes est restée remarquablement fixe, après plusieurs années de conservation sur milieu artificiel, et si cette qualité antigénique varie peut-être au cours des épidémies, ce n'est jamais que dans des limites extrêmement étroites. En ce qui concerne le streptocoque, il nous semble que la qualité antigénique et l'activité agressive mesurées par le pouvoir pathogène sont deux fonctions microbiennes en apparence distinctes.

Le mode d'inoculation aux chevaux n'est pas sans intérêt. M. Nicolle reproche aux germes vivants injectés aux animaux de s'éliminer lentement et de contaminer les sérums à inoculer. L'argument ne peut pas être négligé. Mais il semble, d'autre part, que c'est seulement avec des microbes vivants que l'on puisse obtenir des sérums très actifs, au moins avec le streptocoque. Car, s'il n'est pas nécessaire qu'ils soient très virulents, il semble cependant qu'il soit utile que leur introduction dans un organisme entraîne une nécessité de défense que peut ne pas provoquer l'injection de germes tués. Aucun de nos lapins immunisés seulement avec des streptocoques tués n'a donné de sérums assez agglutinants.

La nécessité d'atteindre de grosses doses et de les répéter s'impose, pour obtenir un bon sérum. Or, celles-ci ne sont pas sans inconvénient pour l'animal ; les chevaux font de la fièvre ; ils peuvent maigrir, faire des arthralgies, et l'immunisation peut être arrêtée de ce fait. L'immunisation doit-elle être prolongée longtemps ou peut-elle être obtenue rapidement ? Il est certain que si l'animal est vite vacciné et rapidement susceptible de supporter de grosses doses de culture, on peut se demander si la valeur de son sérum est suffisante dès ce moment. Pour les toxines, avec lesquelles il est cependant beaucoup plus facile d'obtenir un sérum actif qu'avec les microbes, n'a-t-on pas l'exemple de chevaux immunisés contre le tétanos, qui ne fournissent qu'après une immunisation prolongée souvent très longtemps, un sérum utilisable. N'y a-t-il pas, chez ces animaux, l'évolution successive de deux phases d'immunité : l'une pendant laquelle le cheval se vaccine pour supporter de grosses doses ; l'autre, plus tardive, et seulement obtenue de façon inconstante, pendant laquelle le taux des unités antitoxiques de son sérum s'élève avec plus ou moins de rapidité ? N'y a-t-il pas, à la rigueur, une autre phase, ne survenant qu'après une immunisation très lointaine, au cours de laquelle le sérum acquiert des propriétés curatives qu'il n'avait pas antérieurement ? Maurice Nicolle pense que c'est très rapidement qu'un sérum antimicrobien est satisfaisant. Il est vrai qu'il titre la sensibilisatrice pour juger de la valeur de son sérum et que celle-ci atteint très vite son degré maximum,

Mais la sensibilisatrice est-elle le meilleur témoin d'une immunité ? L'agglutinine n'en fournit-elle pas un autre plus précieux ? C'est une doctrine défendue par notre maître, M. P. Courmont, et que la pratique sérologique vérifie. L'agglutinine paraît le meilleur témoin d'une immunité et en pathologie humaine son taux maximum survient à la convalescence des maladies, comme dans la fièvre typhoïde, par exemple, au moment où les réactions de défense sont à leur maximum. Même s'il est titré par le pouvoir préventif qu'il exerce sur l'animal, la valeur d'un sérum est loin d'être jugée. Le pouvoir préventif n'est mesuré que vis-à-vis d'un seul germe, virulent ou très virulent. Or, s'il est facile de protéger l'animal contre une petite dose de microbe très virulent, il est beaucoup plus difficile de le protéger contre une quantité élevée de microbes peu ou pas virulents, même si cette quantité n'atteint pas en dose mortelle le taux de la première. L'appréciation d'un pouvoir préventif est donc très relative. Le même argument s'adresse à la mesure du pouvoir curatif sur l'animal, une maladie expérimentale ne ressemble pas, ni dans ses phases, ni dans sa durée, ni dans ses manifestations, à la maladie humaine.

Il faudrait, pour juger d'un sérum, la leçon de la clinique. Mais, en matière de streptocoques, on a peu de statistiques. Les variations spontanées des streptococcies humaines rendent difficile un jugement sur la valeur d'un sérum, s'il a été essayé dans peu de cas. D'autant que lorsque celui-ci a été employé, les doses que l'on a injectées paraissent bien souvent

insuffisantes. Il faut se souvenir que lorsqu'on injecte un sérum polyvalent, une partie seulement de la quantité injectée est utile ; le reste contient les anticorps correspondant à des microbes qui ne sont pas en cause chez le malade actuel. Or, il est nécessaire d'injecter de grosses doses ; l'exemple des sérothérapies antidiphthérique, antiméningococcique est là pour le prouver. On sait aussi qu'expérimentalement, si l'on ajoute à un sérum de la toxine par fractions, les premières doses accaparent plus d'antitoxine qu'il leur en est nécessaire pour perdre leur qualité nocive (phénomène de Danyz-Bordet). Il faut certainement plus de sérum en pratique qu'il n'en est nécessaire théoriquement pour neutraliser une quantité donnée de toxines ou de microbes. D'autre part, dans les observations présentées par les auteurs, bien souvent, la règle de la précocité des injections n'a pas été observée. On oublie que lorsqu'apparaissent les premiers symptômes, les lésions sont déjà produites et par là plus difficiles à guérir. On le voit, la sérothérapie antistreptococcique exige de nouveaux progrès et ne peut pas être encore jugée.

La classification en types que nous avons cherché à établir nous a amené à perfectionner le sérum que nous préparons à l'Institut bactériologique de Lyon, suivant les techniques que nous allons exposer.

Préparation du Sérum
à l'Institut Bactériologique.

IMMUNISATION DES CHEVAUX. — Les chevaux sont immunisés par injection, dans la veine jugulaire, de microbes vivants. Les premières injections sont faites à la dose de 0 gr. 005 d'une émulsion en eau salée d'une culture de streptocoques en bouillon. La dose des injections suivantes est doublée, jusqu'à ce que l'animal supporte 5, 10, 20 centigrammes. On ne dépasse pas cette dernière dose. On injecte trois jours de suite des doses croissantes de germes, puis l'animal est laissé au repos huit jours, avant de recevoir une nouvelle série d'injections. La première injection de chaque série est faite en principe à la même dose que la dernière de la série précédente. Les doses d'entretien sont, pour chaque série, de 5, 10 et 20 centigrammes. On saigne l'animal après trois séries, c'est-à-dire après neuf injections. Les saignées sont faites dix jours après la dernière injection mensuelle. Nous avons immunisé ainsi 5 chevaux contre le streptocoque.

Chaque injection est suivie, six heures après, d'une élévation thermique, qui varie de 38° 5 à 40° 5, mais qui disparaît 24 heures après, dans la généralité des cas. L'injection suivante n'est pratiquée que si la température ne dépasse pas 38°. Après l'injection, l'animal refuse sa nourriture, mais celle-ci est acceptée le lendemain, même si la fièvre persiste. Les

injections pratiquées dans la veine jugulaire entraînent parfois une douleur sur le trajet veineux, qui est perçu comme un cordon dur ; il s'agit surtout de périplébite, qui survient surtout lorsque l'injection a été en partie para-veineuse. Ces accidents, qui immobilisent une des veines de l'animal, mais qui se résolvent spontanément en quinze jours à trois semaines, peuvent s'observer, même si le cheval est immunisé depuis longtemps.

Des accidents plus sérieux et plus ennuyeux sont les accidents généraux persistant qui peuvent obliger à arrêter l'immunisation. Ils consistent en fièvre persistante, autour de 38°5, avec anorexie et amaigrissement. Le plus souvent, ils s'accompagnent de localisation douloureuse, synoviale, avec épaissement dur de la partie enflammée et gêne fonctionnelle très marquée. Ces synovites ne suppurent pas et se voient surtout, lorsque l'animal ayant été immunisé avec un type microbien, est injecté avec un germe appartenant à un autre type. Ainsi, le passage d'un microbe d'un groupe au streptocoque d'un autre groupe doit-il être très prudent.

MICROBES INJECTÉS. — Les microbes sont cultivés en bouillon et la culture centrifugée au bout de 24 heures de végétation est émulsionnée en eau salée à 9 p. 1.000. Chaque cheval est immunisé au début avec un seul microbe et ce n'est que lorsque le taux d'agglutination de son sérum est jugé suffisant (1/1.600 au moins), qu'il est injecté avec d'autres streptocoques. *Depuis que nous connaissons l'existence de ty-*

pes microbiens, le choix des microbes injectés est fait de façon à ce que chaque type soit représenté dans le sérum. Chaque cheval reçoit ainsi successivement, au début, puis simultanément, comme dose d'entretien, six types streptococciques différents. C'est ainsi que nous avons préparé les trois chevaux anti-streptococciques que nous avons eu depuis un an et dont les sérums ont servi à l'étude thérapeutique succincte qui est exposée plus loin.

S'il est certain que les six antigènes fondamentaux du streptocoque doivent être représentés dans le sérum, on peut se demander quels sont, dans chaque type, les microbes à choisir pour les injections. Doit-on se servir de microbes à antigène simple ou de microbes à antigène complexe ?

Nous avons immunisé des lapins de même poids, les uns avec le microbe 11 Mas (2 lapins), les autres avec le microbe 90 Ph (2 lapins). Avant chaque injection, ces animaux étaient saignés au cœur et le pouvoir agglutinant du sérum était titré sur plusieurs microbes du type I. De façon très nette, ce sont les animaux immunisés avec 90 phleg., microbe à antigène complexe, qui ont agglutiné le plus rapidement (dès la deuxième série d'injections) et le plus complètement après la quatrième série, les différentes souches avec lesquelles ils ont été mis en contact. Ainsi, le taux d'agglutination des lapins 11 Mas. ne dépassait pas 1/200 après 3 séries d'injections, sauf pour la souche 11 Mas. elle-même qui était agglutinée à 1/3.200, tandis que les lapins préparés avec 90 Phleg, agglutinaient les souches Phleg, Mas., Roch 26, A. C., Pin, Scarlatine, Gaut, Bert, Vig. à 1/3.200 ou 1/6.400.

Un cheval immunisé d'abord avec le microbe Mas (à antigène simple), ne donnait après 3 séries d'injections, qu'une agglutination de Mas. à 1/800. Immunisé alors avec phlegmon,

son pouvoir agglutinant s'est élevé entre 3.200 à 12.800 pour les souches que nous avons indiquées plus haut.

Donc, il faut employer un microbe à antigène complexe, si l'on veut avoir un sérum très polyvalent.

TITRAGE DU SÉRUM. — Le titrage du sérum est fait en cherchant le pouvoir agglutinant de celui-ci avec les souches qui ont été introduites et avec différents microbes de chaque type. Le taux de 1/1.600 avec ces souches, qui est d'ailleurs largement dépassé, est exigé avant que le sérum soit livré. Nous avons recherché la sensibilisatrice, quoique très souvent l'antigène streptococcique soit anticomplémentaire, le taux de 1 /200 de sérum nécessaire pour dévier 0,2 de complément de cobaye mâle, dilué au quart, est obtenu assez vite, mais ne semble pas pouvoir être dépassé facilement.

Le pouvoir préventif ne peut être mesuré qu'après une exaltation préalable du microbe par passages et cette virulence se montre bien fragile, même au cours des passages. Cependant, il a été exalté le microbe 90 Phleg., qui tue à 0,1 cent. cube de culture, après trois passages sur la souris, et on a pu constater que 0 cc. 1 de sérum injecté 24 heures avant à l'animal protège contre l'inoculation de 1 cent. cube de culture du microbe 90 Phleg. exalté.

EMPLOI THÉRAPEUTIQUE. — Ce sérum préparé avec les six types microbiens a été essayé par notre maître, M. Voron, et son interne, le Docteur Charleux, dans le service d'infirmerie de la Charité. S'il n'a

donné aucun résultat dans deux cas de péritonites rapidement diffusantes, il a semblé donner de bons résultats dans les cas où il a été employé et dont on trouvera plus loin les observations.

Ces infections sont toutes d'une gravité élevée et chaque fois qu'il a été injecté à la dose quotidienne de 40 cent. cubes intramusculaire, et 10 cent. cubes intraveineux, il a semblé agir nettement sur l'état général, ainsi que le prouvent l'abaissement de la tachycardie, de la fièvre et de la dyspnée, l'élévation de la tension artérielle et la modification heureuse de l'habitus général. Dans les formes serpigineuses, ou se présentant comme telles, il a paru faciliter la limitation des lésions et permettre une localisation, ce qui signifie souvent, en matière de streptococcie, que la maladie s'achemine vers la guérison. Ces heureux résultats nous ont été confirmés depuis, à plusieurs reprises, par M. Voron.

*Améliorations à apporter
à la sérothérapie antistreptococcique.*

Malgré cela, il n'y a pas lieu de se considérer comme entièrement satisfait, et quoique ces résultats soient appréciables, la sérothérapie antistreptococcique exige de nouvelles améliorations. Celle qui nous paraît la plus urgente est celle qui a trait aux doses de sérum à employer. Il n'est pas douteux qu'une grande quantité de sérum est nécessaire pour obtenir une action, et cette dose est d'autant plus élevée que

l'activité spécifique n'est que partielle dans un sérum polyvalent, comme nous l'avons fait remarquer plus haut. En effet, avec le sérum antistreptococcique, c'est seulement un sixième de la dose injectée qui est utile, puisqu'il est constitué par les anticorps de six types différents. Il faut réduire de $1/6$ la dose injectée, pour connaître la dose utile dans le cas traité.

Aussi, pour obtenir un effet thérapeutique très utile, des doses formidables seront nécessaires. Pour les réduire, il pourrait être préparé plusieurs sérums, avec des types différents. Mais ceci n'est possible que si l'on est capable, en présence d'un cas déterminé, de dire rapidement à quel type correspond le microbe infectant. Or, comme seule la saturation des agglutinines permet cette identification de façon absolue, il ne faut pas songer à l'établir par cette méthode. Cependant, certains types peuvent se reconnaître assez simplement. *Les types V et VI sont constitués par des microbes chromogènes, donnant en gélose molle à l'amidon des colonies jaune brique.* Nous avons pu constater que cette propriété apparaît dès l'isolement à partir de l'organisme. En présence d'une infection à streptocoques, l'identification de ce microbe, dans le type V et VI, peut être réalisée rapidement, si on le cultive en gélose molle à l'amidon.

De même, les souches du type II s'identifient par les réactions sucrées, comme nous l'avons constaté. De toutes les fermentations qu'ils produisent, trois permettent de distinguer ces germes des autres streptocoques. *Ces microbes du type III sont, en effet, les*

seuls à fermenter à la fois la mannite et l'amygdaline et à ne pas faire fermenter la salicine. Par ailleurs, ils présentent un autre caractère, mais moins spécifique que les précédents : ils donnent en culture sur bouillon un dépôt légèrement adhérent au fond du tube.

On peut ainsi, à notre avis, en employant les techniques d'isolement que nous avons préconisées, et en cultivant le streptocoque isolé en culture pure dans les milieux suivants :

Milieux à l'amidon (culture anaérobie) ;

Milieux à l'amygdaline, à la salicine et à la mannite, avec indicateur coloré,

fixer un diagnostic rapide, en se basant sur le tableau suivant :

	Gélose molle à l'amidon	Amygdaline	Salicine	Mannite
Microbes du type V ou VI.	culture jaune brique	Réactions dissociées		
Microbes du type III	culture blanche	fermentation	pas de fermentation	fermen- tation
Microbes des types I, II, IV	culture blanche	Réactions dissociées		

On connaîtrait ainsi le type de sérum à employer. Si l'infection est due à un streptocoque chromogène, on emploierait un sérum spécialement préparé contre eux. Si l'infection est due à un streptocoque du type II,

on emploierait un sérum préparé spécialement avec les microbes de ce type. Si l'infection est due à un autre type, on emploierait un sérum préparé avec les microbes des types I, II ou IV et avec les souches encore isolées dans notre classification.

La préparation de plusieurs sérums aurait en outre un autre avantage. Elle permettrait d'obtenir une immunité plus solide des chevaux dont le sérum est utilisé. Non pas qu'après avoir été immunisé avec un type microbien, un animal ne puisse s'immuniser contre un autre. L'expérience nous prouve que c'est possible. Mais est-ce que l'on atteint les limites de l'immunité avec chaque type ? *Les chevaux, qui ont tous été immunisés au début avec un seul microbe, nous ont donné, très longtemps après avoir été rendus polyvalents, des sérums dont les taux d'agglutination étaient toujours plus élevés avec les souches du premier type injecté qu'avec les suivants.*

C'est ainsi, pour ne citer qu'un exemple, que le cheval Négro (voir Chapitre IV) immunisé d'abord avec la souche 21 Kra (type III), puis avec des souches de types différents (I, II, III, IV, etc.) agglutine au bout de deux ans les types I, II, IV à 1/3200 ou 1/6400 suivant les cas et les souches du type III à 1/60.000.

Il reste encore à améliorer le sérum antistreptococcique en perfectionnant nos connaissances, soit sur l'utilité des souches virulentes, pour l'injection des animaux; soit sur les procédés de titrage des sé-

rums; soit sur la concentration des sérums qui seule peut permettre à l'avenir l'emploi thérapeutique de très fortes doses, sans craindre les accidents sériques ou anaphylactiques, qui paraissent cependant moins fréquents avec le sérum antistreptococcique qu'avec les sérums antitoxiques.

CONCLUSIONS

Le but des recherches effectuées depuis trois ans, à l'Institut Bactériologique de Lyon, a été d'établir une classification des streptocoques hémolytiques.

1° L'agglutination par des sérums expérimentaux a été choisie, malgré l'ostracisme montré par les auteurs pour cette réaction appliquée au streptocoque. Nos premiers essais nous ont montré qu'effectivement l'agglutination du streptocoque par des sérums de lapins ou de chevaux est difficile et donne des résultats assez complexes.

Cependant cette agglutination est possible et l'on obtient de bons sérums agglutinant la souche qui a servi à les préparer et on obtient des cultures suffisamment homogènes et stables, en utilisant le bouillon phosphaté préconisé par Dochez, Avery, Lancefield pour que les résultats aient une valeur et qu'aucune cause d'erreur n'intervienne.

2° Nous avons fait alors la saturation des agglutinines des sérums préparés et cette épreuve nous a montré, par la régularité et la constance des résultats qu'elle donne, que c'est le seul moyen qui permette de réaliser une classification.

Les résultats obtenus ainsi se retrouvent les mêmes à la suite de plusieurs expériences et après plusieurs années. Les microbes isolés chez une même malade de localisations différentes se trouvent tous appartenir au même type et au cours d'une même épidémie, on retrouve le même germe, chez les malades successivement atteintes.

Ainsi la saturation des agglutinines recherchée pour 40 sérums différents par beaucoup de microbes d'une collection de 130 streptocoques, permet de classer ces microbes en 6 types.

Le type I groupant 36 souches.

Le type II groupant 23 souches.

Le type III groupant 11 souches.

Le type IV groupant 7 souches.

Le type V groupant 6 souches.

Le type VI groupant 4 souches.

Cette classification laisse cependant en dehors d'elle 43 souches qui n'ont pu être classées, soit qu'elles aient été peu étudiées, car les expériences sont longues; soit qu'elles constituent des types encore représentés par une souche unique, en attendant que des circonstances épidémiologiques permettent d'en déceler de semblables.

3° Mais dans chacun des types ainsi individualisés, l'épreuve de Castellani permet de reconnaître l'existence de deux sortes de germes : Les uns sont des microbes à antigène simple, et fournissent des sérums qui sont saturés par tous les sérums de leur type. Les

autres sont des microbes à antigène complexe, comparables aux germes analogues qu'a décrit M. M. Nicolle à l'occasion des pneumocoques. Mais ceux-ci sont ainsi identifiés par nous, grâce aux sérums qu'ils permettent d'obtenir, car ces sérums ne sont saturés que par quelques-uns des microbes du type auquel appartiennent ces souches.

4° Cette classification apporte à l'étude de l'épidémiologie des streptococcies, et en particulier de l'infection puerpérale; comme à la préparation du sérum antistreptococcique une certaine contribution.

En effet :

A) Nous avons pu reconnaître une épidémie de streptococcies puerpérales survenue dans une maternité lyonnaise et établir que la grande majorité des infections survenues dans ce service pendant plus de deux ans et à plusieurs mois d'intervalle étaient dues à un même microbe, dont on ne s'explique la persistance qu'en admettant à la fois l'hétéro-infection comme déterminisme absolu des infections du post-partum et la présence de porteurs de germes parmi le personnel chargé des accouchements. D'autre part, tous les germes qui constituent le type II, semblent déterminer, chaque fois qu'ils sont trouvés chez la femme accouchée une infection de gravité élevée et paraissent ne jamais pouvoir être tolérés comme saprophytes des lochies.

B) Le sérum antistreptococcique doit être polyvalent et il doit représenter les anticorps de tous les

antigènes streptococciques identifiés par nos épreuves de saturation. C'est dire qu'il doit être préparé avec des germes de chacun des types de streptococques. Mais le choix des germes dans chaque type n'est pas indifférent. L'expérience nous montre que ce sont les microbes à antigène complexe qui doivent être utilisés.

Ainsi préparé, le sérum antistreptococcique donne de bons résultats en thérapeutique humaine.

Mais il peut donner des résultats meilleurs encore, s'il est employé à très haute dose, car jusqu'ici, un sixième seulement du sérum injecté est utile contre le microbe qui détermine l'infection.

Pour réduire ces doses, on pourrait préparer trois sérums différents. L'un avec les types I, II et IV; l'autre avec le type III, le troisième avec les types V et VI.

Car si les trois premiers (types I, II et IV) sont trop longs à identifier, les autres peuvent l'être assez rapidement et la culture du microbe en cause peut donner très vite des renseignements utiles. Les souches, du type III, en effet, fermentent l'amygdaline et la mannite, ne fermentent pas la saliciné. Les souches des types V et VI sont constituées par des microbes chromogènes donnant en profondeur, dans la gélose molle à l'amidon des colonies jaune brique, comme l'a constaté Paul Durand. Cette propriété apparaît avec une grande netteté dès l'isolement à partir de l'organisme.

En présence d'une streptococcie, la culture du microbe en gélose molle à l'amidon d'une part; dans des milieux à l'amygdaline, à la salicine et à la mannite d'autre part peut donner très vite des renseignements sur le type de sérum à employer. Si la culture est jaune brique en amidon, c'est le sérum correspondant aux types V et VI qu'il faut employer. Si le streptocoque hémolytique fermente la mannite et l'amygdaline sans fermenter la salicine, c'est le sérum du type III; sinon c'est celui qui correspond aux types I, II et IV qui doit être injecté au malade.

<i>Vu :</i>	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN,	Paul COURMONT
JEAN LÉPINE.	

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 26 Décembre 1924.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
CAVALIER.

TABLEAU I

ORIGINE DES SOUCHES ÉTUDIÉES

NOM de la souche	ORIGINE	LIEU de l'isolement	DATE de l'isolement
1 Mant.	Fièvre puerpérale	Lyon (ville)	1921
2 R.	do	Souche Institut Pasteur de Paris	
3 Théob.	Angine	Lyon (ville)	
4 Dum.	Erysipèle	Lyon (Cr.-Rousse)	1921
5 Col.	Angine	Strasbourg	
6 Nov.	do	Lyon (ville)	1920
7 Epar.	Angine phlegmoneuse	do	1920
8 Koch.	Pyodermite	do	1921
9 Ler.	Fièvre puerpérale	Strasbourg	
10 Pin.	Pleurésie purulente	do	
11 Mas.	Sang du cœur, septicémie	do	
12 Val.	Hémoculture, grippe mortelle	Lyon	1918
13 Rat.	Sang du cœur d'un rat inoculé avec le sang d'une jument morte d'inf. aiguë	Strasbourg	
14 Bar. L. C. R.	Méningite post-otitique mortelle	do	
15 Myo.	Hémoculture septicémie	Lyon	1918
16 Perr.	Broncho-pneumonie	Lyon	1918
17 Gauth.	do	do	1918
18 Nur.	Fièvre puerpérale hémoculture	Lyon (Cr.-Rousse)	
19 L. C. R.	Méningite otitique mortelle	Strasbourg	
20 M.	Méningite	Paris	
21 Kra.	Méningite otitique mortelle	Strasbourg	
22 90.	Pleurésie purulente	do	
23 Cheval.	Sang du cœur, autopsie d'un cheval	do	
24 Perit.	Péritonite purulente	do	
25 Diet.	Panaris de la gaine de l'index avec septicémie, guéri, accident de labor.	do	
26 F. p. 3.	Fièvre puerpérale	do	
27 Ther.	Angine	Inconnu	
28 Frém.	Hémoculture grippe, guérison	Lyon (Hôtel-Dieu)	1918
29 Berg.	Grippe hémoculture	do	1918
30 I. S. L.	Inconnue	Strasbourg	
31 Pl. I.	Fièvre puerpérale hémoculture	Lyon (Hôtel-Dieu)	1921
32 Pl. II.	do	do	1922
33 Lep.	Saprophyte des crachats	do	1922
34 Lep. II.	do Même malade que ci-dessus	do	1922
35 De Rib.	Crachats renfermant bacilles de Koch	Lyon (ville)	1922
36 Duch.	Fièvre puerpérale lochies	Lyon (Charité)	1922
37 Claud.	do	do	1922
38 Inf. lochies.	do	do	1922
39 Dail.	do	do	1922
40 Lad.	Fièvre puerpérale hémoculture	Lyon (Cr.-Rousse)	1922
41 Vig.	Pleurésie purulente	Lyon (Charité)	1922

NOM de la souche	ORIGINE	LIEU de l'isolement	DATE de l'isolement
42 Bret.	Fièvre puerpérale pus de colpotoomie	Lyon (Charité)	1922
43 Frad.	Angine	Lyon	1922
44 Embryotomie.	Fièvre puerpérale légère, lochies	Lyon (Charité)	1922
45 I. P.	Lochies, fièvre puerpérale mortelle	do	1922
46 Hémor. lochies	Fièvre puerpérale grave, lochies	do	1922
47 Hémor. hém.	do hémoculture, même malade	do	1922
48 Boi.	Phlébite suppurée d'orig. puerpérale	do	1922
49 Vay.	Phlegmon du ligament large	do	1922
50 Laf.	Infection puerpérale, lochies	do	1922
51 Colli.	do	do	1922
52 F. C.	do	do	1922
53 Cobaye.	Sang du cœur d'un cobaye inoculé avec hémor. hém.	Laboratoire	1922
54 Orb.	Infection puerpérale, lochies	Lyon (Charité)	1922
55 Pac.	do	do	1922
56 Verd.	do	do	1922
57 Colpotoomie.	Pelvi-péritonite postabortum	do	1922
58 Arn.	Fièvre puerpérale, lochies	do	1922
59 Bourg.	do	do	1922
60 Ren.	do	do	1922
61 Cond.	Septicémie hémoculture	Lyon (ville)	1922
62 Utérus.	Fièvre puerpérale, pus intramusculaire utérin, autopsie	Lyon (Charité)	1922
63 Dher.	Lochies saprophytes	do	1922
64 X...	do	do	1922
65 Inn.	do	do	1922
66 Guil. hém.	Endocardite infectieuse d'or. puerpér.	do	1922
67 Guil. lochies.	do même malade que ci-dessus	do	1922
68 Esp. A.	Infection puerpérale, lochies	do	1922
69 Esp. B.	Pleurésie purulente de l'enfant de la malade précédente	do	1922
70 Esp. C.	Sang du cœur de l'enfant précédent	do	1922
71 Gir.	Infection puerpérale, lochies	do	1922
72 Laig.	do	do	1922
73 Bans. sang.	Pseudo-rhumatisme infectieux post abortum, hémoculture	do	1922
74 Bans. art.	Pus articulaire de la malade précéd.	do	1922
75 Lait.	Abcès du grand droit	Lyon (Hôtel-Dieu)	1922
76 Vir.	Infection puerpérale, lochies	Lyon (Charité)	1922
77 Dur.	Hémoculture d'endocardite aiguë	Lyon (Hôtel-Dieu)	1922
78 Lap.	Fièvre puerpérale, lochies	Lyon (Charité)	1922
79 Sab.	Saprophyte, lochies	do	1922
80 Co.	Inconnue	Lyon	1922
81 Rouquin	Endocardite infectieuse d'un cheval	Laboratoire	1922
82 Gaud.	Saprophyte, lochies	Lyon (Charité)	1922
83 Tiss.	do	do	1922
84 Roch.	do	do	1922
85 Leb.	Abcès	Lyon (ville)	1922
86 Vg.	Infection puerpérale, lochies	Lyon (Charité)	1922
87 Séd.	Abcès	Laboratoire	1922

NOM de la souche	ORIGINE	LIEU de l'isolement	DATE de l'isolement
88 Tix.	Abcès sous-phrénique	Lyon (Hôtel-Dieu)	1922
89 Chat.	Abcès parotidique d'un chat	Laboratoire	1923
90 Phlegmon.	Phlegmon amygdale	Lyon (Hôtel Dieu)	1923
91 Saint-Roch.	Septicémie	do	1923
92 Mastoïdite.	Hémoculture de septicémie otitique	Lyon (ville)	1923
93 Bre.	Angine	do	1923
94 E. I	Endocardite infectieuse	do	1923
95 Berl. sœur.	Saprophyte de la gorge	Lyon (Charité)	1923
96 Wint.	Infection puerpérale, lochies	do	1923
97 Gri.	Saprophyte de la gorge	do	19 3
98 Colr.	Angine	Lyon (ville)	1923
99 Per	Infection puerpérale, lochies	Lyon (Charité)	1923
100 Lob.	do	do	1923
101 Bon plèvre.	Pleurésie purulente	Lyon (Hôtel-Dieu)	1923
102 Bon périt.	Péritonite enkystée, même malade	do	1923
103 Vor. périt.	Infection puerpérale, pus péritonéal prélevé à l'autopsie	Lyon (Charité)	1923
104 Vor. utérus.	do pus utérin, même malade	do	1923
105 Mour.	Adénophlegmon du cou	Service des angines (Lyon)	1923
106 Scarlatine.	Gorge d'une scarlatine	Lyon (Charité)	1923
107 Clém.	Infection puerpérale, lochies	do	1923
108 Fer.	do	do	1923
109 51 bouillon.	do	do	1923
110 51 sang.	Même origine que ci-dessus	do	1923
111 A. C.	Abcès du cerveau	Lyon (ville)	1923
112 Bert.	Pus adénophlegmon du cou au cours d'une scarlatine	Lyon (Charité)	1923
113 Jeanne.	Infection puerpérale, hémoculture	do	1923
114 Souris.	Passage du microbe précédent sur la souris (5 ^e passage)		1924
115 J. C.	Passage du microbe précédent de la souris au cobaye		1924
116 Rib.	Infection puerpérale, lochies	do	1924
117 Dev.	do	do	1924
118 Rav.	do	do	1924
119 V.	do	do	1924
120 Cog.	do	do	1924
121 Bas.	do	do	1924
122 15.	Saprophyte des lochies	do	1924
123 Blonde.	Infection puerpérale, lochies	do	1924
124 Brun.		Tunis (Institut Pasteur)	1923
125 I. T.	Pleurésie purulente	do	1923
126 Dor.	Septicémie d'un nouveau-né	do	1923
127 Rage.	Morsure infectée	do	1923
128 Lois,	Culture de la gorge d'une scarlatine la veille de l'apparition de l'éruption	do	1923
129 Rat ictere.	Culture du sang du cœur d'un rat trouvé mort dans les égouts de Tunis	do	1923
130 Erysipèle.	Erysipèle	Lyon	1920

TABLEAU II

FERMENTATIONS SUCRÉES

Pour la technique suivie dans la recherche de ces fermentations, voir chap. IV, page 70

On indique par un numéro, dans chaque colonne verticale correspondant au sucre étudié, le nombre de jours qui sont nécessaires pour qu'une fermentation soit apparente dans un milieu de PH 7,6 par le virage du bleu de bromothymol. L'absence de fermentation après huit jours d'étuve 37°7, est indiqué par un zéro. Les souches sont indiquées sur les lignes horizontales, et sont classées dans l'ordre de leurs numéros matricules.

TABLEAU II. — FERMENT

NOM de la souche	Alcool	Éthyliq.	Glycé- rine	Dulcité	Mannite	Glucose	Gala- ctose	Lévu- lose	Saccha- rose	Lactose	Maltose	Triéha- lose	Arabi- nose	Xylose	Raffi- nose	Gomme arabique	Amandon	Inuline	Glyco- gène	Dextrine	Saltine	Arbu- tine	Amyg- daline	Esculine
1 Mant.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	2	2	1	0	0	0	0	3	0	0	0	1	2	0	0
2 R.	0	0	0	0	3	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	1	1	1	1
4 Dum.	0	0	0	0	0	1	1	2	1	1	2	1	0	0	0	0	2	0	0	0	2	1	1	1
5 Col.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	2	0	0	0	4	0	0	2	2	1	1
7 Epar.	0	0	0	0	3	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1	1
8 Koch.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
9 Ler.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	3	1	0	0	0	0	1	0	0	0	2	3	0	0
10 Pin.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	4	0	0	0	2	3	0	0
11 Mass.	0	0	0	0	2	1	1	1	1	1	2	1	0	0	0	0	4	0	0	0	2	3	0	0
12 Val.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	4	0	0	0	2	3	0	0
13 Rat.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	4	0	0	0	2	3	0	0
14 Bar. L. C. R.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	4	0	0	0	2	3	0	0
15 Myo.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	4	0	0	0	2	3	0	0
16 Perr.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	4	0	0	0	2	3	0	0
17 Gauth.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	4	0	0	0	2	3	0	0
18 Nur.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	4	0	0	0	2	3	0	0
20 M.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	4	0	0	0	2	3	0	0
21 Kra.	0	0	0	0	4	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
22 90	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
25 Diet.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
27 Ther.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
28 Frém	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
29 Berg.	0	0	0	0	3	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
30 I. S. L.	0	0	0	0	2	1	1	1	1	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
31 Pl. I.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
32 Pl. II	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
33 Lep.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
34 Lep. II.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
35 De Rib.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
36 Duch.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
37 Claud.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
38 Inf. lochies.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
40 Lad.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
41 Vig.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
42 Bret.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
45 I. P.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
47 Hémor. hém.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
51 Colli.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
53 Cobaye	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
55 Pac.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
56 Verd.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
57 Colpotomie.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
58 Arn.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
59 Bourg.	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0

[illegible]

TABLEAU III

AGGLUTINATION AVEC DES SÉRUMS EXPÉRIMENTAUX

La plus grande partie des résultats présentés sur ces tableaux ont été établis en collaboration avec M. Paul DURAND. Toutes les expériences ont été contrôlées à plusieurs reprises et ont été faites au cours de 3 ans de recherches. Pour la technique suivie dans ces recherches, voir chapitre V, page 86.

Les sérums portés en haut de la page sont portés dans l'ordre des types identifiés : I, II, III, IV, V, VI, sérums divers. Les souches sont classées dans l'ordre de leur numéro matricule. On indique les agglutinations, recherchées ici de 1/100 à 1/800, dans les colonnes A correspondant aux sérums indiqués en haut de la page. Les saturations portées dans les colonnes S sont représentées par des indications $\gg$ ou $\ll$ signifiant qu'après contact avec le microbe correspondant le sérum possède encore plus de la 1/2 ou du 1/4 de ses agglutinines spécifiques, ou bien ($\ll$) qu'il a perdu le 1/8, le 1/16 ou le 1/32 de ces agglutinines.

Microbes	Sérums du Type I						Sérums du Type II			
	11 Mas.	90 Phelg.	93 Brev.	10 Pins	86 Vg.	59 Bourg.	36 Duch.	55 Pac.	76 Vir.	48 Boi.
1 Mant.	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
2 R.	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
3 Théo.	—100	—100	—100	—100	—100	—100	—100	—100	—100	—100
4 Dum.	—100	+100	—100	—100	—100	—100	—100	+100	+100	—100
5 Col.	—100	—100	—100	—100	—100	—100	—100	—100	—100	—100
6 Nov.	—100	>1/2	>1/2	—100	+800	+800	+800	+400	>1/2	>1/2
7 Epar.	—100	—100	<1/32	+200	—100	—100	+100	+800	+800	—100
8 Koch.	±100	—100	—100	—100	—100	—100	—100	—100	—100	—100
9 Ler.	—100	—100	—100	—100	—100	—100	—100	—100	—100	—100
10 Pin.	—100	>1/2	<1/32	+800	—100	+800	+800	—100	>1/2	—100
11 Mas.	+800	+800	<1/32	+800	+800	+800	+800	—100	>1/2	>1/2
12 Val.	<1/32	>1/2	+800	>1/2	+800	<1/32	+800	—100	—100	—100
13 Rat.	+800	—100	—100	—100	—100	+800	—100	—100	—100	—100

Microbes	Sérums du Type I					Sérums du Type II				
	44 Mas.	90 Phelg.	93 Brev.	10 Pins.	86 Vg.	59 Bourg.	36 Duch.	55 Pac.	76 Vir.	48 Boi.
14 Bar. L. C. R.	A S -100	A S +800 >1/2	A S +800 >1/2	A S -100	A S -100	A S +800	A S +400 >1/2	A S -100	A S -100	A S -100
45 Myos.	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
46 Per.	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
47 Gaut.	-100 <1/32	+800 <1/16	+200 <1/32	+200	-100	-100 >1/2	-100	-100	-100	-100
18 Nur.	-100	-100 >1/2	-100 >1/2	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
19 L. C. R.	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
20 M.	+800 <1/32	+800 >1/2	+800 <1/16	+800	+400	+400 <1/16	+800 >1/2	-100 >1/2	-100	-100
21 Kra.	-100 >1/2	-100	-100	-100	-100	-100	-100	+100	+800	-100
22 90.	-100 >1/2	-100	-100	-100	-100	-100	-100	+100	-100	-100
23 Cheval.	+800	+100	+200	+100	+200	+200	+200	-100	-100	-100
24 Péritoine.	+800 <1/32	+800 >1/2	+800 <1/32	-100 >1/2	+800	+400 <1/16	+800 >1/2	-100 >1/2	-100	-100
25 Die.	-100 >1/2	-100	-100	+400	-100	-100	-100	-100	-100	-100
26 F. P. 3.	+800 <1/32	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
27 Ther.	-100 >1/2	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
28 Frem.	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
29 Berg.	-100	-100	-100	-100	+800	-100	-100	-100	-100	-100
30 I. S. L.	+800 <1/32	-100 >1/2	+400 <1/16	+800	+800	+800 >1/2	+800 >1/4	-100 >1/2	-100	-100
34 Pl. I.	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
32 Pl. II.	+800 >1/2	+400 >1/2	+800 >1/2	+800	+800	+800	+800 >1/4	-100 >1/2	-100	-100
33 Lep.	>1/2	>1/2	>1/2	>1/2	+800 >1/2	+400	+800	-100	-100	-100
34 Lep. II.	+800 >1/2	+800 >1/2	+400	+800 >1/2	-100	+400	+800	-100	+100	+100
35 De Ribe.	-100 >1/2	-100 >1/2	-100 >1/2	-100	+400	+800 >1/2	+800 <1/32	-100	-100	-100
36 Duch.	+400 <1/16	+800 >1/2	+400 <1/32	+800	-100	+800	+800	>1/2	-100	-100
37 Clau.	+100 >1/4	-100	+100	-100	+100	+800	+300	>1/2	-100	-100
38 Inf. lochies.	+800 <1/32	-100 >1/2	+400 <1/32	-100 <1/16	+800	+400	+800	>1/2	-100	-100
39 Dail.	+800 <1/16	+800 >1/2	+800 <1/16	+800	+800	+800	+800	>1/2	-100	-100
40 Lad.	-100	+800	+800	-100	-100	+800	+400	>1/2	-100	-100
41 Vig.	+800 <1/32	-100 >1/2	+200 <1/32	-100	-100	-100	+400 >1/2	-100	-100	-100
42 Bret.	-100 >1/2	-100 >1/2	-100 >1/2	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
43 Frad.	>1/2	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
44 Embryotomie.	+800 >1/2	-100	+100	-100	+800	-100	-100	-100	-100	-100
45 I. P.	-100	+800 >1/2	-100 >1/2	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
46 Hém. lochies	-100	+800 >1/2	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
47 Hém. hémor.	-100	-100 >1/2	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
48 Boi.	-100 >1/2	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
49 Vay.	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
50 Laf.	+800	-100	-100	+100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
51 Colli.				-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
52 F. C.				-100	-100	-100	-100	<1/16	-100	>1/2

Microbes	Sérums du Type I										Sérums du Type II									
	11 Mas.		90 Phelg.		93 Bre.		40 Pins.		86 Vg.		59 Bourg.		36 Duch.		55 Pac.		76 Vir.		48 Boi.	
	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S
53 Cobaye.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
54 Orb.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
55 Pac.							+800						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
56 Verd.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
57 Colpotomie.							+800						+800		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
58 Arn.							+800						+800		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
59 Bourg.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
60 Ren.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
61 Cond.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
62 Uterus.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
63 Dher.							-100						+800		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
64 X.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
65 Inn.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
66 Guil. hém.							+100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
67 Guil. lochies.							+100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
68 Esp. A.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
69 Esp. B.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
70 Esp. C.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
71 Gir.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
72 Laig.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
73 Bans. sang.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
74 Bans. art.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
75 Lait.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
76 Vir.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
77 Dur.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
78 Lap.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
79 Sab.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
80 Co.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
81 Rouquin.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
82 Gaud.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
83 Tiss.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
84 Roch.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
85 Leb.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
86 Vg.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
87 Sed.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
88 Tix.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
89 Chat.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
90 Phelgmon.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2
91 Saint-Roch.							-100						-100		+800	<1/16	+800	<1/16	+800	>1/2

Microbes	Sérums du Type I						Sérums du Type II			
	44 Mas.	90 Phelg.	93 Bre.	10 Pin.	86 Vg.	59 Bourg.	36 Duch.	55 Pac.	76 Vir.	48 Boi.
92 Mastoïdite	A S +800 <1/8 +800 <1/32	A S +800 >1/2 +800 >1/2	A S +800 <1/32 +800 <1/32	A S +800	A S -100	A S +800 >1/2 +800 <1/32	A S +400 +800 >1/4 -100	A S -100	A S -100	A S -100
93 Bre.										
94 E. I.										
95 Berl. seur										
96 Wint.										
97 Gri.										
98 Colr.										
99 Per.										
100 Lob.										
101 Bon. pièvre.										
102 Bon. per.										
103 Vor. per.										
104 Vor utérus.										
105 Mour.										
106 Scarlatine										
107 Clém.										
108 Fer.										
109 51 bouillon.										
110 51 sang.										
111 A. C.										
112 Bert.										
113 Jeanne										
114 Souris.										
115 J. C.										
116 Rib.										
117 Dev.										
118 Rav.										
119 V.										
120 Cog.										
121 Bas.										
122 51										
123 Blonde.										
124 Brun.										
125 I. T.										
126 Dor.										
127 Rage.										
128 Lois										
129 Rat ictère.										
130 Erysipèle.										

Microbes	Sérums du type II				Sérums du type III				Sérum du type IV		Sérum du type V		Sérums du type VI							
	45 I. P.		78 Lap.		108 Fer.		21 Kra.		80 Col.		22 90		4 Dum		42 Bret.		82 Gaud.		72 Lai.	
	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S
1 Mant.							-100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100	>1/2	-100	>1/2	-100	>1/2	A	S
2 R.	-100						+800	<1/32	+800	<1/16			-100		-100		-100			>1/2
3 Théo.	-100	>1/2	-100		-100		-100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		-100			
4 Dum.	-100		-100	>1/2			-100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		-100			
5 Col.	-100		-100				-100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		-100			
6 Nov.	-100		-100				-100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		-100		-100	>1/2
7 Epar.	-100	>1/2	-100				+800	<1/32	-100		-100		-100	>1/2	-100		-100			
8 Koch.	-100		-100		-100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100		-100		-100		-100			
9 Ler.	-100				-100	>1/2	-100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100		-100		-100			
10 Pin.	-100				-100	>1/2	-100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100		-100		-100			
11 Mas.	-100				+800	>1/2	-100	>1/2	+200	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		-100			
12 Val.	-100		-100		-100		-100	>1/2	+200	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		-100		-100	+100
13 Rat.	-100		-100		-100		-100	>1/2	-100		-100		-100	>1/2	-100		-100			
14 Bar. L. C. R.	-100	>1/2	+400	>1/2	-100		-100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		-100			
15 Myos.	-100		+400		-100		-100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		-100		-100	
16 Per.	-100		+400	<1/16	-100		-100	>1/2	-100		-100		-100	>1/2	-100		-100			
17 Gaut.	-100		-100		-100		-100	>1/2	-100		-100		-100	>1/2	-100		-100			
18 Nur.	-100		-100		-100		-100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		-100			
19 L. C. R.	-100	>1/2	-100		+800		-100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		-100			>1/2
20 M.	-100		-100		-100		+800	<1/32	+800	<1/16	-100		-100	>1/2	-100		-100		-100	
21 Kra.	-100		-100		-100		-100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		-100			
22 90	-100		-100		-100		-100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		-100			
23 Cheval.	-100		+200		-100		+100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		-100			
24 Péritoine.	-100		-100		-100		-100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		-100			
25 Die.	-100		-100		-100		-100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100		-100		-100		-100	
26 F. P. 3.	-100		-100		+800		-100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		-100		-100	
27 Ther.	-100		-100		-100	>1/2	-100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		-100			
28 Frém.	-100		-100		-100		-100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		-100			
29 Berg.	-100		-100		-100		-100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		-100			
30 I. S. L.	-100		-100		-100		-100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		-100			
31 Pl. I.	-100		-100		-100		-100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		-100			
32 Pl. II	-100		-100		-100		-100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		-100			
33 Lep. II.	-100		-100		+800		-100	>1/2	+800	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		-100		-100	>1/2
34 Lep. II.	-100		-100		-100		-100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		-100		-100	>1/2
35 De Rib.	-100		-100		+800		-100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		-100		-100	>1/2
36 Duch.	-100		-100		-100		-100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		-100		-100	>1/2
37 Clau.	-100		-100		-100		-100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		-100		-100	>1/2
38 Inf. lochies.	-100		-100		-100		-100	>1/2	-100	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		-100		-100	>1/2
39 Dail.	-100		-100		-100		+200		-100	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		-100		-100	>1/2

Microbes	Sérums du type II				Sérums du type III				Sérum du type IV	Sérum du type V	Sérums du type VI	
	45 I. P.	78 Lap.	108 I'er.	21 Kra.	80 Col.	22 90	4 Dum.	42 Bret.			82 Gaud.	72 Lai.
40 I.ad.	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S
44 Vig.			-100		-100		-100		-100		-100	
42 Bret.	-100		-100		-100		-100		+800 <1/32		-100	
43 Frad.	-100		-100		-100		-100		-100		-100	
44 Embryotomie.	+800 <1/16	+800 <1/16	-100		-100		-100		-100		-100	
45 I. P.			-100		-100		-100		-100		-100	
46 Hemo.lochies.	+200 <1/16	+800 <1/16	+100		-100		-100		+200		-100	
47 Hémor. hém.		-100			-100		-100		-100		-100	
48 Boi.		+800 <1/16			-100		-100		-100		-100	
49 Vay.		-100			-100		-100		-100		-100	
50 Laf.			-100		-100		-100		-100		-100	
51 Colli.		+800 <1/16			-100		-100		-100		-100	
52 F. C.					-100		-100		-100		-100	
53 Cobaye.					-100		-100		-100		-100	
54 Orb.		-100	+100		-100		-100		-100		-100	
55 Pac.	+800 <1/16	+800 <1/16			-100		-100		-100		-100	
56 Verd.			+200		-100		-100		-100		-100	
57 Colpotomie.					-100		-100		-100		-100	
58 Arn.		-100			-100		-100		-100		-100	
59 Bourg.					-100		-100		-100		-100	
60 Ren.		-100			-100		-100		-100		-100	
61 Cond.		-100			-100		-100		-100		-100	
62 Utérus.					-100		-100		+800 <1/32		-100	
63 Dher.					-100		-100		-100		-100	
64 X.		-100			-100		-100		-100		-100	
65 Inn.		-100			+800 <1/16		-100		-100		-100	
66 Guil. hém.	-100				+800 <1/16		-100		-100		-100	
67 Guil. lochies.	-100				+800 <1/16		-100		-100		-100	
68 Esp. A.	-100 >1/2	+400 >1/2			-100		-100		-100		-100	
69 Esp. B.		>1/2			-100		-100		-100		-100	
70 Esp. C.		>1/2			-100		-100		-100		-100	
71 Gir.		+800 <1/16			-100		-100		-100		-100	
72 Laig.	-100	-100 >1/2			-100		-100		-100		-100	
73 Bans. sang.		+800 <1/16			-100		-100		-100		-100	
74 Bans. art.		<1/16			-100		-100		-100		-100	
75 Lait.	+800 <1/16	+800 <1/16			-100		-100		+800		-100	
76 Vir.					-100		-100		-100		-100	
77 Dur.	+200 <1/16	+800 <1/16			-100		-100		-100		-100	
78 Lap.		+800 <1/16	+800 <1/16	+800 <1/16	-100		-100		-100		-100	

Microbes	Sérums du type II						Sérums du type III						Sérum du type IV	Sérum du type V	Sérums du type VI					
	45 I. P.		78 Lap.		103 Fer.		21 Kra.		80 Col.		22 90.				4 Dum.	42 Bret.	82 Gaud.		72 Lai.	
	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S					A	S	A	S
79 Sab.																				
80 Co.																				
81 Rouquin																				
82 Gaud.																				
83 Tiss.																				
84 Roch.																				
85 Leb.																				
86 Vg.																				
87 Sed.																				
88 Tix.																				
89 Chat.																				
90 Phelgmon																				
91 Saint-Roch.																				
92 Mastoïdite																				
93 Bre.																				
94 E. I.																				
95 Berl. sœur																				
96 Wint.																				
97 Gr.																				
98 Colr.																				
99 per.																				
100 Lob.																				
101 Bon. pièvre.																				
102 Bon. per.																				
103 Vor. per.																				
104 Vor. utérus.																				
105 Mour.																				
106 Scarlatine																				
107 Clém.																				
108 Fer.																				
109 51 bouillon.																				
110 51 sang.																				
111 A. G.																				
112 Bert.																				
113 Jeanne.																				
114 Souris																				
115 J. C.																				
116 Rib.																				
117 Dev.																				

Microbes	Sérums du type II				Sérums du type III				Sérums du type IV	Sérums du type V		Sérums du type VI	
	45 I. P.	78 Lap.	108 Fer.	21 Kra.	80 Col.	22 90	4 Dum.	112 Bret.	82 Gaud.	72 Lai.			
118 Rav.	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	
119 V.			<1/16	>1/2			+800						
120 Cog.			<1/8	>1/2			+800						
121 Bas.			>1/2										
122 45													
123 Blonde			>1/2	<1/2									
124 Brun				-100									
125 I. T.				>1/2									
126 Dor.													
127 Rage													
128 Lois													
129 Rat ictere													
130 Erysipèle.				>1/2			<1/8		>1/2			>1/2	

Microbes	Sérums du type VI		Sérums divers											
	407 Clem.	6 Nov.	8 Koch.	15 Myo.	3 Theob.	27 Therm.	68 Esp. A	25 Die.	91 S ^t Roch.					
1 Mant.	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S				
2 R.	>1/2	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100				
3 Théo.		-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100				
4 Dum.		-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100				
5 Col.		-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100				
6 Nov.	>1/2	+800	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100				
7 Epar.		-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100				
8 Koch.		-100	+800	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100				
9 Ler.		-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100				
10 Pin.		-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100				
11 Mas		-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100				
12 Val.		-100	+200	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100				
13 Rat.		-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100				

Microbes	Sérums du type VI		Sérums divers		Sérums divers		Sérums divers		Sérums divers		Sérums divers	
	107 Clem.	6 Nov.	3 Koch.	15 Myo.	3 Theob.	27 Therm.	68 Esp. A.	25 Die.	91. St Roch.			
	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S
44 Bar. L. C. R.												
45 Myos.		+400 >1/2	-100 >1/2	+800 <1/16	-100	-100	+800 >1/2	+100	-100			
46 Per.		-100	-100	-100 >1/2	-100	-100	+200	-100	-100			
47 Gaut.		-100	+200 >1/2	-100 >1/2	-100 >1/2	-100	+400 >1/2	-100	-100			
48 Nuc.		-100 >1/2	-100 >1/2	-100	-100	-100	-100	-100	-100			
49 L. C. R.		-100 >1/2	+400 >1/2	-100 >1/2	-100	-100	-100 >1/2	+800	-100			
20 M.		-100	-100 >1/2	-100 >1/2	-100	-100	+800 >1/2	+800	-100			
21 Kra.		-100 >1/2	-100 >1/2	-100 >1/2	-100	-100	-100	-100	-100			
22 90.		-100	-100 >1/2	-100 >1/2	-100	-100	-100	-100	-100			
23 Cheval.		-100	-100 >1/2	-100 >1/2	-100	-100	-100	-100	-100			
24 Péritoine.		-100 >1/2	-100 >1/2	-100 >1/2	-100	-100	-100	-100	-100			
25 Die.		-100 >1/2	+800 =1/16	-100 >1/2	+400 =1/16	-100 >1/2	-100	+800 <1/32	-100			
26 F. P. 3.		-100	+400 >1/2	-100	-100	-100	-100	-100	-100			
27 Ther.		-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100			
28 Frém.		-100	-100 >1/2	-100	-100	-100	-100	-100	-100			
29 Berg.		-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100			
30 I. S. L.		+800 >1/2	+800 >1/2	-100	-100	-100	-100 >1/2	-100	-100			
31 Pl. I.		-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100			
32 Pl. II.		-100 >1/2	-100 >1/2	-100 >1/2	-100	-100	-100	-100	-100			
33 Lep.		-100 >1/2	+400 >1/2	+800 >1/2	-100	-100	+800	-100	-100			
34 Lep. II.		-100 >1/2	+800 >1/2	-100	-100	-100	+800	+800	-100			
35 De Rib.		-100 >1/2	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100			
36 Duch.		+800 >1/2	+800 >1/2	+800 >1/2	-100	-100	+200 >1/2	-100	-100			
37 Clau.		+800 >1/2	+200 >1/2	-100	+400 >1/2	-100	+800 =1/4	-100	-100			
38 Inf. lochies.		-100 >1/2	-100	-100	-100	-100	+800 >1/2	-100	-100			
39 Dail.		-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100			
40 Lad.		-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100			
41 Vig.		-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100			
42 Bret.		-100 >1/2	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100			
43 Frad.		-100	-100 >1/2	-100	-100	-100	-100	-100	-100			
44 Embryotomie.		-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100			
45 I. P.		-100	-100 >1/2	-100	-100	-100	-100	-100	-100			
46 Hém. lochies			-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100			
47 Hém. hémor.			-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100			
48 Boi.		-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100			
49 Vay.		-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100			
50 Laf.		-100	-100 >1/4	-100	-100	-100	-100	-100	-100			
51 Colli.		-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100			
52 F. C.		-100	-100 >1/2	-100	-100	-100	-100 =1	-100	-100			

Microbes	Sérums du type VI		Sérums divers															
	107 Clem.		6 Nov.		8 Koch.		15 Myo.		3 Theob.		27 Therm.		68 Esp. A.		25 Die.		91 St Roch.	
	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S
53 Cobaye.	-100		-100		-100		-100		+400	>1/4	-100		-100		-100			
54 Orb.	-100		-100		-100		-100		-100		-100		-100		-100			
55 Pac.	-100	>1/2	-100		-100		+200	>1/2	-100		-100		+400	>1/2	-100		-100	
56 Verd.	-100		-100		-100		-100		-100		-100		+200	>1/2	-100			
57 Colpotomie.					+800	>1/2			-100		-100		-100		-100			
58 Arn.	-100		-100		+200	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		+200	>1/2	-100			
59 Bourg.	-100		-100		+200	>1/2	-100		-100		-100		-100		+200			
60 Ren.	-100		-100		-100		-100		-100		-100		-100		-100			
61 Cond.	-100	>1/2	-100		-100		-100		-100		-100		-100		-100			
62 Uterus.	-100		-100		-100		-100		-100		-100		-100		-100			
63 Dher.	-100		-100		-100		-100		-100	>1/2	-100		-100		-100		>1/2	
64 X.	-100		-100		+200	>1/2	-100		-100		-100		-100		-100			
65 Inn.	-100		-100		-100		-100		-100		-100		-100		-100			
66 Guill. hém.	-100		-100		-100		-100		-100		-100		-100		-100			
67 Gull. lochies.	-100		-100		-100		-100		-100		-100		-100		-100			
68 Esp. A.	-100		-100		-100		+200		-100		-100		+800	<1/16	-100		-100	
69 Esp. B.	-100		-100		-100		+300		-100		-100		+800	<1/16	-100			
70 Esp. C.	-100		-100		-100		-100		-100		-100		+800	<1/16	-100		-100	
71 Gir.	-100		-100	>1/2	-100		-100		-100		-100		-100	>1/4	-100			
72 Laig.	<1/16		-100		-100		-100		-100		-100		-100		-100			
73 Bans. sang.			-100		-100		-100		-100		-100		+800		-100			
74 Bans. art.			-100		+400	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		+800	>1/2	-100			
75 Lait.			-100		-100		-100	>1/2	-100		-100		+200	>1/2	-100			
76 Vir.			-100		-100		-100		-100	>1/2	-100		+200	>1/2	-100			
77 Dur.			-100		-100		-100		-100		-100		+200	>1/2	-100			
78 Lap.			-100		-100		-100	>1/2	-100		-100		+800	>1/2	-100			
79 Sab.			-100		-100		-100		-100		-100		+800	>1/2	-100			
80 Co.			+200		-100		-100		+400	>1/2	-100		-100		-100			
81 Rouquin.			-100	>1/2	-100		-100		-100	>1/2	-100		-100		-100			
82 Gaud.	<1/8		-100		-100		-100		-100		-100		-100		-100			
83 Tiss.			-100		-100		-100		-100		-100		-100		-100			
84 Roch.			-100		-100		-100		-100		-100		-100		-100			
85 Leb.			-100		+800	<1/16	-100		-100	>1/2	-100		+400		-100			
86 Vg.			-100		-100		-100		-100		-100		-100		-100			
87 Séd.			-100		-100		-100	>1/2	-100		-100		+200	>1/2	-100		-100	
88 Tix.			-100		-100		-100		-100		-100		-100		-100		-100	
89 Chat.			-100		-100		-100		-100		-100		-100		-100		-100	
90 Phlegmon.			-100		+200		-100		-100		-100		+800	>1/2	+100		+400	>1/2
91 Saint-Roch.	-100		-100		+800	>1/2	-100		-100	>1/2	-100		+800	<1/2	-100		+800	<1/16

TABLEAUX IV, V, VI, VII, VIII

TYPES SÉROLOGIQUES DES STREPTOCOQUES

On a porté sur ces tableaux les résultats des agglutinations des souches avec les sérums des types dans lesquelles elles se classent et les saturations de ces sérums, afin de donner avec la liste des souches identifiées au point de vue sérologique, la preuve de l'existence de streptocoques à antigène complexe.

TABLEAU IV

MICROBES DU TYPE I : 36 SOUCHES

Microbes	Sérums du Type I							
	44 Mass.	93 Brev.	98 Colr.	36 Duch.	86 Vg.	10 Pin.	59 Bourg.	90 Phlegm.
5 Col.	-400	-100 <1/32	-100	+400	-100	+200	-100	-100
9 Ler.	-100 <1/32	+800 <1/32	-100	-100	-100	-100	+800 >1/2	+800
10 Pin.	+800	+800 <1/32	+800	+800 <1/2	+800	+800 <1/32	+800 >1/2	+800 >1/2
14 Mass.	+800 <1/32	+800 <1/32	+800	-100	-100	-100	+800	-100
12 Val.	+800 <1/32	+800	-100	-100	-100	+200	+800 >1/2	+800 <1/16
13 Rat.	-100 <1/32	+200 <1/32	-100	-100	-100	+800	+400 <1/16	+800 >1/2
17 Gauth.	+800 <1/32	+800	+800	+800	+400	+800	+100 <1/2	+200 >1/2
20 M.	+800 <1/32	+800 <1/32	+800	-100	+800	+400	+100 <1/2	-100
24 Pérít.	+800 <1/32	+800 <1/32	+800	-100	+800	+400	+800 >1/2	-100
26 F. P. 3.	-100 <1/32	-100	-100	+800	+800	+800	+800 >1/2	+800 >1/2
30 I. S. L.	+800 <1/32	+400 <1/32	-100	+800 <1/32	+800	+400	+800 >1/2	-100
36 Duch.	+400 <1/16	+400 <1/32	-100	+800 <1/32	+800	+800	+800 >1/2	-100
38 Inf. lochies	+800 <1/32	+200 <1/16	-100	+200	+400	+800	+800 >1/2	+800 >1/2
41 Vig.	+800 <1/32	+200 <1/32	-100	+400	+800	+100	+800 >1/2	+800 >1/2
59 Bourg.	+400 <1/32	+400 <1/32	-100	+800	+800	-100	+800 <1/32	+800 >1/2
75 Lait.	+800 <1/16	+800 <1/16	+800	+800	-100	-100	+800 >1/2	+800 >1/2
77 Dur.	+132	+132	+132	+132	+132	+132	+132	+132
86 Vg.	+800 <1/32	+800 <1/16	+800	-100 <1/2	-100	+200	-100 >1/2	-100 >1/2
88 Tix.	-100 <1/16	+400 <1/32	+800 <1/32	+800	-100	+800	+400 <1/32	+800 <1/32
90 Phlegmon	+400 <1/32	+400 <1/32	+800	+400	-100	+800	+800 >1/2	+800 >1/2
92 Mastoïdite	+800 <1/18	+800 <1/32	-100	+400	-100	+800	+800 >1/2	+800 >1/2
93 Bre.	+800 <1/32	+800 <1/32	+800	+800	-100	-100	+800 >1/2	+800 >1/2
95 Berl. seur.	+800 <1/32	+400 <1/32	+800	+400	-100	-100	+800 >1/2	+800 >1/2
98 Colr.	-100 <1/16	-100	+800 <1/32	+400	-100	-100	+800 >1/2	+800 >1/2
103 Vor. Pérít.	+800 <1/32	+800 <1/16	+800	+800	-100	-100	+800 >1/2	+800 >1/2
104 Vor. Utrús.	+800 <1/32	+800 <1/16	+800	+800	-100	-100	+800 >1/2	+800 >1/2
105 Mour.	+800 <1/32	+800 <1/32	+800	+800	-100	-100	+800 >1/2	+800 >1/2
106 Scarlatine	+800 <1/32	+800 <1/32	+800	+800	-100	-100	+800 >1/2	+800 >1/2
111 A. C.	+800 <1/32	+800 <1/32	+800	+800	-100	-100	+800 >1/2	+800 >1/2
112 Bert.	-100 <1/32	+200	+200	+200	-100	-100	+800 >1/2	+800 >1/2
113 Jeanne.	+800 <1/8	+800 <1/8	+800	+800	-100	-100	+800 >1/2	+800 >1/2
114 Souris	+800 <1/8	+800 <1/8	+800	+800	-100	-100	+800 >1/2	+800 >1/2
115 J. C.	+800 <1/16	+800 <1/16	+800	+800	-100	-100	+800 >1/2	+800 >1/2
126 Dor.	+800 <1/32	+800 <1/32	+800	+800	-100	-100	+800 >1/2	+800 >1/2
127 Rage.	+800 <1/32	+800 <1/32	+800	+800	-100	-100	+800 >1/2	+800 >1/2
128 Lois	+800 <1/32	+800 <1/32	+800	+800	-100	-100	+800 >1/2	+800 >1/2

TABLEAU V

MICROBES DU TYPE II : 23 SOUCHES

Microbes	Sérums du Type II					
	55 Pac.	76 Vir.	48 Boi.	48 I. P.	78 Lap.	108 Fer.
46 Perr..						
39 Dail..						
45 I. P..	>1/2		+200		+100	+400 <1/16
48 Boi..	+800 <1/16	+800 <1/16	+800 <1/16	+800 <1/16	+800 <1/16	
51 Colli..	+800 <1/16	+200 <1/16	+800 <1/16	+200 <1/16	+800 <1/16	+100 <1/16
52 F. C..		-100	>1/2			
55 Pac..	+800 <1/16	+800 <1/16	+800 <1/16	+800 <1/16	+800 <1/16	
56 Verd..	+800 <1/16	+800 <1/16	+800 <1/16		+200	
71 Gir..	+800 <1/16	+800 <1/16	+800 <1/16		+800 <1/16	
73 Bans. sang..	+800 <1/16		+800 <1/16		+200	
74 Bans. art..	+800 <1/16	+800 <1/16	+800 <1/16		+800 <1/16	
76 Vir..	+800 <1/16	+800 <1/16	+800 <1/16		+800 <1/16	
78 Lap..	+200 <1/16	+800 <1/16	+800 <1/16	+800 <1/16	+800 <1/16	+800 <1/16
96 Wint..					+800 <1/16	+800 <1/16
99 Per..					+800 <1/16	
100 Lob..					+800 <1/16	
101 Bon plèvre					+800 <1/16	
102 Bon. perit..					+800 <1/16	
108 Fer..		<1/16 <1/16			+800 <1/16	
109 (51) Bouillon.	<1/16				+800 <1/16	+800 <1/16
110 51 Sang	<1/16				+800 <1/16	+800 <1/16
118 Rav..		<1/16			+100	+100 <1/16
120 Cog..					+800 <1/16	+800 <1/18

TABLEAU VI

MICROBES DU TYPE III : 11 SOUCHES

Microbes	Sérums du Type III					
	21 Kra.		80 Col.		22/90	
	A	S	A	S	A	S
2 R.	+800	<1/32	+800	<1/16		
7 Epar.	+800	<1/32				
21 Kra.	+800	<1/32	+800	<1/16		
34 Lep. II.	-100	<1/16	+800		+200	
65 Inn.	+800	<1/16	+800		-100	
66 Guil. hém.	+800	<1/16	-100		-100	
67 Guil. lochies	+800	<1/16	-100		-100	
80 Co.		<1/16	+800	<1/16		
83 Tiss.	+400	<1/16			-100	
22 90	-100	<1/16	-100	>1/2	+800	<1/32
29 Berg.	-100	>1/2	-100		+800	<1/32

TABLEAU VII

MICROBES DU TYPE IV : 7 SOUCHES

Microbes	Sérum du Type IV	
	Sérum 4 Dum.	
	A	S
2 R.	+800	<1/32
4 Dum.	+800	<1/32
14 Bar. L. C. R.	+800	<1/32
31 Pl. I.	+800	<1/32
40 Lad.	+800	<1/16
87 Séd.	+800	<1/16
130 Erys.		<1/8

TABEAU VIII

MICROBES CHROMOGÈNES

TYPE V (6 SOUCHES) ET TYPE VI (4 SOUCHES)

Microbes	Type V	Type VI	Type VI	Type VI	Chromogène non classé
	42 Bret.	82 Gaud.	107 Clém.	72 Laig.	6 Nov.
18 Nur.	+800 <1/16	-100 >1/2	>1/2	>1/2	-100 >1/2
32 Pl. II	+800 <1/32		>1/2	-100 >1/2	>1/2
33 Lep.	+800 <1/32	-100 >1/2	>1/2	-100 >1/2	-100 >1/2
35 De Rib.	+800 <1/32	-100 >1/2	>1/2	>1/2	-100 >1/2
42 Bret.	+800 <1/32	-100 >1/2		>1/2	-100 >1/2
61 Cond.	+800 <1/32	-100 >1/2	>1/2	>1/2	-100 >1/2
72 Laig.	+200 >1/2	+800 >1/2	<1/16	+100 <1/16	-100 >1/2
82 Gaud.	-100 >1/2	+800 <1/8	<1/8	<1/8	-100 >1/2
107 Clém.	-100 >1/2	+100 >1/2	<1/32	<1/8	>1/2
117 Dev.		<1/8			
1 Mant.	-100 >1/2	-100 >1/2	>1/2	>1/2	-100 <1/8
6 Nov.	-100 >1/2	-100 >1/2	>1/2	>1/2	+800 <1/16
129 Rat ictère . . .					>1/2

Il est bien entendu que nous entendons par « microbes chromogènes » ceux dont les colonies en gélose molle à l'amidon sont manifestement rouge brique, et dont cette propriété est un apanage constant; car il nous semble que tous les streptocoques hémolytiques peuvent, dans certaines conditions, qui nous échappent encore, donner quelques colonies très faiblement chromogènes, comme nous avons pu le vérifier tout dernièrement.

OBSERVATIONS

La plupart de ces observations ont été recueillies dans le service de M. le Docteur Voron, à la Charité. Deux proviennent du service de M. le Professeur Roque, à l'Hôtel-Dieu. Nous en devons une autre à l'extrême obligeance de M. le Docteur Péhu.

Nous ne présentons qu'un résumé succinct de l'évolution générale de la maladie. On y trouvera cependant l'indication de la plupart des manifestations viscérales de la streptococcie et surtout le degré de gravité des infections dues à l'épidémie à type II qui a été décrite au chapitre VII, page 146.

Nous résumons les principales et les plus intéressantes des observations correspondant aux souches étudiées. Pour les autres souches, on voudra bien se reporter aux indications d'origine présentées au tableau I. A partir de l'observation XXXII, il s'agit de fièvres puerpérales traitées par M. le Docteur Voron et son interne, notre camarade Charleux, avec le sérum que nous préconisons.

OBSERVATION I

(Correspondant à la souche 48 Boi. Streptocoque hémolytique du type II.)

Infection puerpérale grave, survenue à la Maternité de la Charité le 22 avril 1922, 48 heures après un accouchement difficile (version). Début brusque par frissons, altérations de l'état général. Température oscillant entre 39° et 40°, hémolyse.

culture négative, culture des lochies positive en streptocoques. Les 27, 28 et 29 avril, état très inquiétant : température 41°. Puis la courbe de température oscille entre 39° et 40°, avec des périodes de frissons. Le 15 mai, apparition d'une phlébite de la jambe droite. Persistance de la température avec clochers entre 39° et 40°. Le 16 juin, on sent une collection fluctuante dans la jambe droite, ouverture de la phlébite suppurée le 21 juin. Apyrexie, puis guérison.

OBSERVATION II

(Correspondant à la souche I. P. Streptocoque du type II.)

Mme R..., 24 ans. Bipare. Accouchement spontané à la Maternité de la Charité le 17 avril 1922. Le sixième jour après l'accouchement, température 41°. Etat général conservé. Le 2 mai et le 8 mai, frissons intenses ; l'état général s'aggrave : faciès terreux, teint plombé, langue sèche, pouls 130, température 40°. Le 24 mai, on sent le cul-de-sac droit une petite induration douloureuse. Le 29 mai, rénitence des deux culs-de-sac, semblant un peu plus marquée à gauche (réaction cellulaire d'origine probablement veineuse). Du 29 au 31 mai, abaissement de la température qui oscillait jusque-là entre 38°5 et 40. Puis nouvelle poussée fébrile du 1^{er} au 4 mai, apyrexie ensuite et disparition des signes locaux le 10 mai.

OBSERVATION III

L'observation correspondant à la souche F. C. (Streptocoque du type II), concerne une infection survenue en mai 1922 de gravité moyenne, ayant duré 1 mois environ.

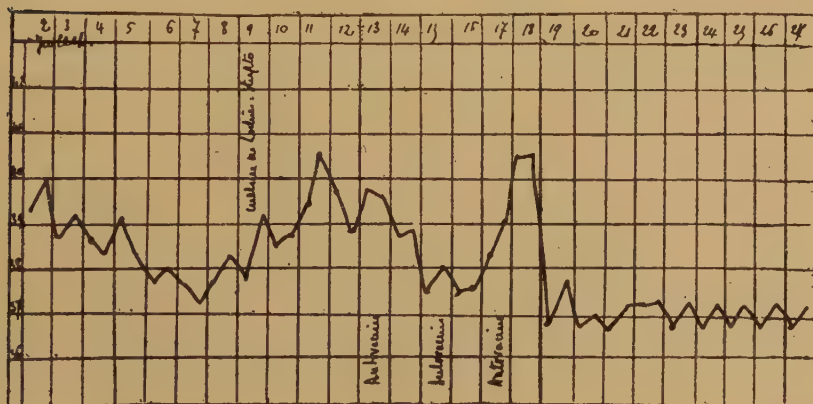
OBSERVATION IV

L'observation correspondant à la souche Dail, concerne une infection survenue en mai 1922, à la Maternité. Déchirure du périnée, métrite et infection de la déchirure. Température prolongée à $38^{\circ}5-38^{\circ}$ pendant deux mois. Guérison, sans autre localisation.

OBSERVATION V

(Correspondant à la souche Coll. Type II.)

C..., 23 ans. Accouchement spontané à terme. Infection puerpérale d'allure moyenne ayant débuté le 2 juillet 1922. Première poussée du 2 au 5 juillet (39° à 40°). Deuxième poussée fébrile du 9 au 14 juillet.



Le 8 juillet, perte hémorragique qui se répète le lendemain. Exploration utérine négative. Endométrite hémorragique.

Troisième poussée les 17 et 18 juillet. Frissons répétés le 18. Apyrexie à partir du 20 juillet.

OBSERVATION VI

(Correspondant à la souche Pac. Streptocoque du type II.)

Mme P..., 28 ans, II-pare. A la première grossesse, à l'âge de 22 ans, crise d'éclampsie. Depuis cet accouchement, a toujours conservé de l'albuminurie et de l'œdème des jambes. Entre le 13 juillet 1922, avec des troubles visuels, céphalées, un vomissement. Grossesse de 8 mois. Bruits du cœur non perçus. Albuminurie : 2 grammes. Accouche le 15. Enfant macéré. Placenta avec infarctus. Le 20 juillet, grands frissons, phénomènes péritonéaux (météorisme, hyperesthésie, vomissements). On fait du sérum anti-streptococcique (du 20 au 27 juillet). Le 23, les phénomènes péritonéaux disparaissent. On sent au toucher une induration du Douglas qui est tendu dans son ensemble, avec bourrelet saillant à 2 travers de doigt en arrière du col. Le 2 août, au toucher : cellulite pelvienne à localisation surtout douglassienne. Le 11 août, utérus en position normale, encore gros. Culs-de-sac blindés. Induration se prolongeant du côté droit, alors que le gauche commence à s'assouplir. Le 19 août, sortie de la malade. Au toucher, grosse amélioration. Pas de douleurs. Il persiste une petite induration du cul-de-sac postérieur.

OBSERVATION VII

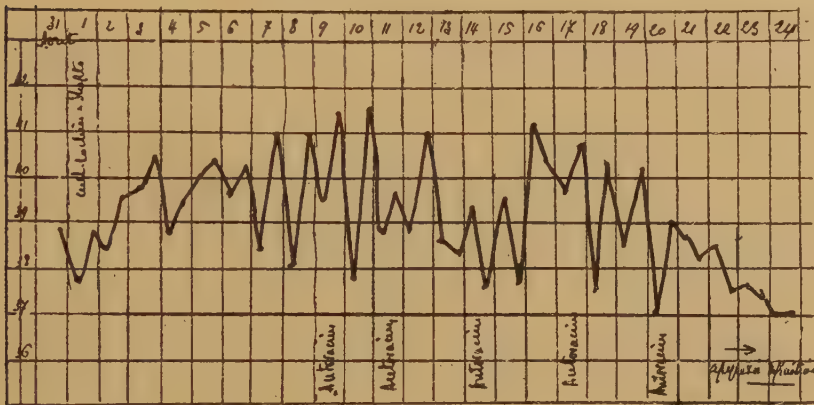
(Correspondant à la souche Verd. Streptocoque du type II.)

Mme V..., 20 ans, I-pare. Accouchement normal en juillet 1922. Début de l'infection le lendemain de l'accouchement. Frissons répétés. Prostration. Grosse rate. La température oscille de 39° à 40° du 22 juillet au 1^{er} août. Le 2 juillet : 41°, puis apyrexie ; nouveau clocher fébrile à 40° le 5 août. Apyrexie. Guérison.

OBSERVATION VIII

(Correspondant à la souche Gir. Streptocoque du type II.)

Infection survenue à la Maternité de la Charité en août 1922. Mme G..., 19 ans. I-pare. Albuminurie de la grossesse. Eclampsie 8 jours avant l'accouchement. Une crise d'éclampsie à la période d'expulsion. Forceps. Infection des suites



de couches à allure grave. Facies terreux, nombreux frissons. Tendances syncopales. Abdomen météorisé. La rate non perçue à l'entrée (29 août), devient perceptible le 17. Albuminurie disparaît seulement le vingt-septième jour.

OBSERVATION IX

(Correspondant à la souche Lap. Type II.)

Infection survenue à la Maternité de la Charité en septembre 1922.

Mme L..., 29 ans. Accouchement difficile. Frissons le lendemain de l'accouchement. Entre dans le service avec une infection à allure grave. Dyspnée. Météorisme abdominal, diarrhée. Facies plombé. Pouls rapide. Lochies purulentes

renfermant du streptocoque hémolytique. Hémoculture positive. Décès 7 jours après l'entrée. On trouve à l'autopsie une péritonite généralisée et un kyste hydatique du foie, qui était resté latent.

OBSERVATION X

(Correspondant à la souche Vir. Type II.)

Infection survenue à la Maternité de la Charité en septembre 1922.

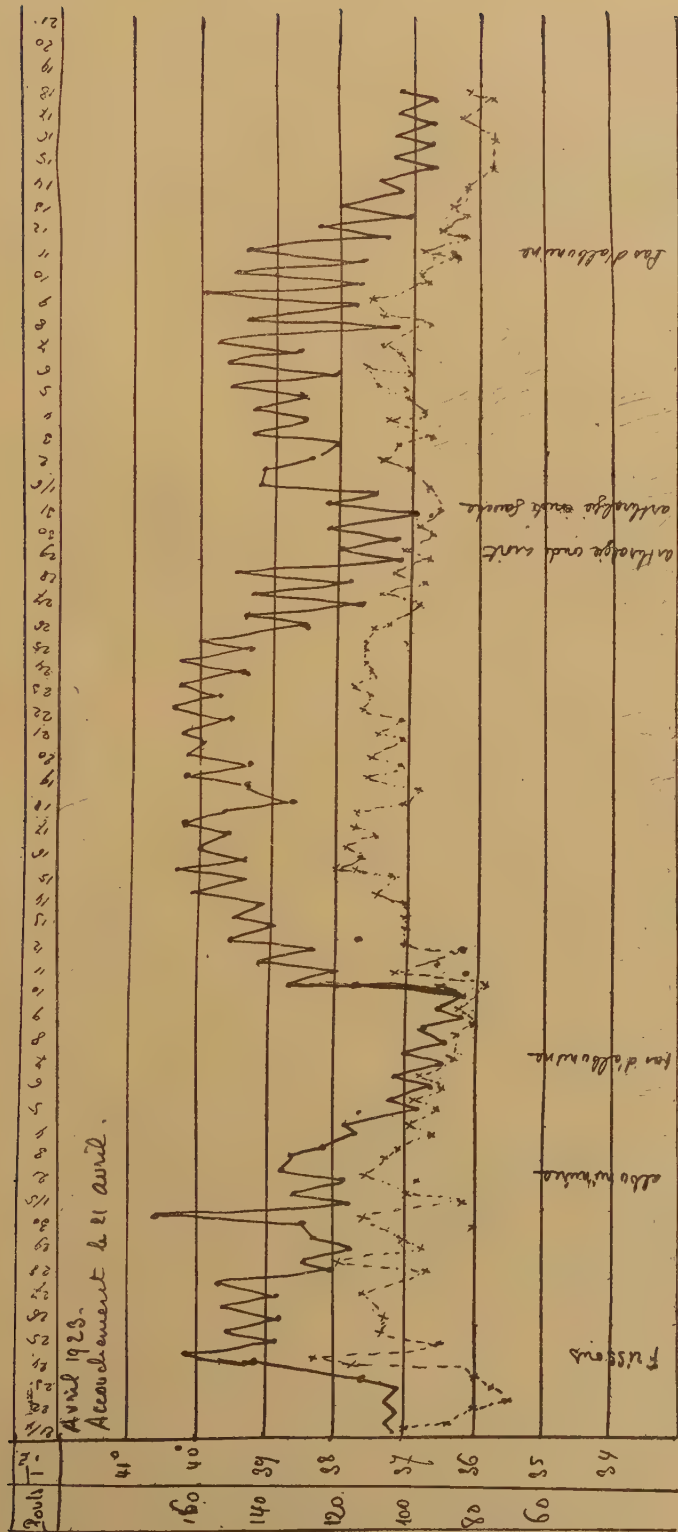
V..., 26 ans, I-pare. Accouche le 13 septembre. Entre à l'infirmerie 4 jours après avec 40°. Prostration. Frissons. Pouls rapide. Les lochies renferment du streptocoque. Le 25, on voit apparaître une masse dure, s'étendant à gauche, vers la fosse iliaque, donnant au palper et au toucher combiné la sensation d'une rénitence douloureuse. Le 27, cette masse a grossi et bombe un peu plus dans le cul-de-sac. Le 30, apparition d'un syndrome péritonéal à forme asthénique. Décès le 6 octobre.

Autopsie. — Péritonite généralisée. Rien dans les culs-de-sac. Grosse endométrite suppurée.

OBSERVATION XI

(Correspondant à la souche Fer. Type II.)

29 ans. Accouchement spontané à terme le 21 avril 1923, à la Maternité de la Charité. Frissons le 4 avril. Utérus gros, douloureux, lochies non fétides. Poussée thermique oscillant entre 39° et 40° jusqu'au 1^{er} mai 1923. Déferescence, puis nouvelle poussée du 11 au 25. Le 29, arthralgies du coude gauche. Le 30, arthralgies du coude droit. La température qui semble baisser le 30 mai remonte le 1^{er} juin, et la troisième poussée se termine le 14 juin.



OBSERVATION XI

OBSERVATION XII

L'observation correspondant à la souche Wint, type II, concerne une infection grave, prolongée (deux mois), survenue à la Maternité de la Charité en mai 1923. Guérie.

OBSERVATION XIII

(Correspondant à la souche Lob. Type II.)

29 ans. Accouchement spontané après une grossesse normale le 3 juin 1923, à la Maternité de la Charité. Deux jours après l'accouchement, frissons, élévation de la température à 40°, qui atteint progressivement 41° le 8 juin. Signes abdominaux graves, ballonnement, hoquet. Tension d'un cul-de-sac. Colpotomie le 9 juin. Persistance d'un état grave. Décès le 20 juin. Autopsie, péritonite purulente.

OBSERVATION XIV

(Correspondant aux souches 51 b et 51 s. Type II.)

34 ans. Accouchement normal le 6 juin 1923, à la Maternité de la Charité. Frissons et fièvre à 39° le 9 juin 1923. Première poussée thermique qui dure 3 jours ; puis apyrexie. Nouveaux frissons et nouvelle poussée à 40° du 12 au 15. Défervescence en lysis. Guérison.

OBSERVATION XV

(Correspondant à la souche Perr. Type II.)

Concerne une infection survenue à la Maternité de la Charité en mai 1923. Infection grave, terminée par une péritonite classique.

OBSERVATION XVI

(Correspondant à la souche Rav. Type II.)

Concerne une infection moyenne survenue à la Maternité de la Charité en novembre 1923 (durée 3 semaines).

OBSERVATION XVII

(Correspondant à la souche Cog. Type II.)

Concerne une infection moyenne survenue à la Maternité de la Charité en janvier 1924.

OBSERVATION XVIII

(Correspondant aux souches Bans. art. et Bans. sang.
(Streptocoque du type II.)

Infection survenue en dehors de la Maternité. Entre pour hémorragie du post partum le 20 octobre 1922. Douleurs dans la nuit, puis fausse-couche, avec hémorragies de rétention placentaire.

Le 31 octobre, frissons; douleurs abdominales, hoquets. Le 1^{er} novembre, amendement des phénomènes péritonéaux. Nouveaux frissons, douleurs dans les deux genoux. Le 2, douleurs dans les genoux et la hanche gauche. Le 3, il existe du choc rotulien et dans l'articulation un liquide citrin renfermant du streptocoque. Hémoculture positive le 7. Le 8 octobre, expectoration de quelques crachats sanguinolents. Points de côté, auscultation négative. Grosse rate. Décès le 11 novembre 1924.

OBSERVATION XIX (Professeur ROGUE)

(Correspondant aux souches Bonn. Pl. et Bonn. p_{érit.}
Streptocoques du type II.)

Jeune fille, 16 ans, entrée salle Saint-Roch le 4 avril 1923 pour pleuro-pneumonie de la base droite datant du 25 février et persistant après six semaines, avec une température à grandes oscillations. Pas d'antécédents héréditaires. Très bonne santé habituelle.

Le 25 février, angine pultacée. Température 40°. Le 1^{er} mars, point douloureux abdominal. Température 39°5. Le 4 mars, les règles apparaissent, la douleur abdominale disparaît. La température tombe à 39°. Dans la suite, la température persiste à 38°5. Le 8 mars, congestion pulmonaire. Température 39°2, et pendant 8 jours jusqu'au 18, la température oscille autour de 40°. Le 24 mars, défervescence en lysis à 38°5. Amélioration de l'état général et de la dyspnée. Du 24 mars au 4 avril, réascension graduelle de la température avec grandes oscillations, avec altération profonde de l'état général. Ni toux, ni dyspnée, ni expectoration.

A l'examen : A droite, en arrière, matité de bois tournant dans l'aisselle. Souffle, égophonie, pectoriloquie, quelques râles. A la radioscopie, obscurité de l'hémithorax droit, cœur dévié à gauche. A gauche, râles de congestion hypostatique. Trois ponctions exploratrices à droite restent négatives.

Les jours suivants, ventre douloureux, météorisé. Le 5 avril, ascite, masses abdominales. On pense à une péritonite bacillaire et on refuse l'intervention.

Jusqu'au 20 avril, pendant deux semaines, même température oscillante.

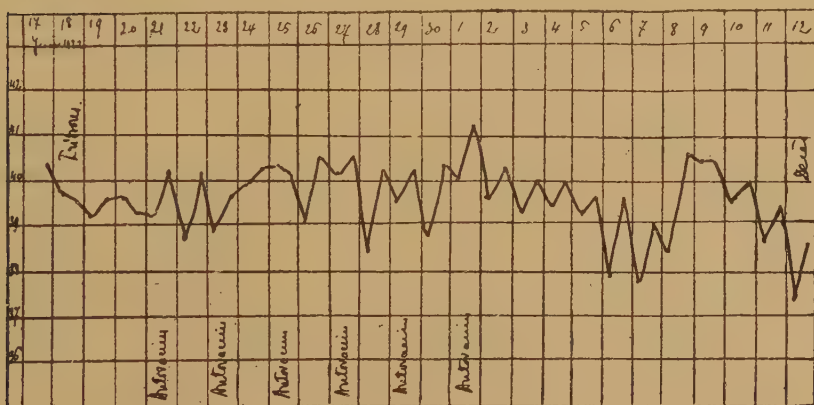
Le 14 avril, chute brusque de la température, pouls 100, cyanose, vomissements. Le chirurgien consent à intervenir, parce qu'il croit à une perforation sous-péritonite bacillaire. On retire dans le bas-ventre trois litres de pus, qui renferme du streptocoque (souche Bonn. Per 102). Le 20 avril, on fait une pleurotomie avec résection costale (souche 101). Guérison.

OBSERVATION XX

(Correspondant à la souche Inf. Lochies. Streptocoques du type I.)

Infection puerpérale à forme serpiginieuse.

Mme R..., 30 ans. I-pare. Accouche chez elle le 15 juin 1922. Entre dans le service 4 jours après avec de la fièvre (40°2), des signes généraux très marqués, du délire. Les lochies sont très fétides, renfermant en abondance du streptocoque hémolytique. Hémoculture négative. Il existe une déchirure périnéale. La maladie évolue pendant un mois, s'aggravant progressivement. On voit survenir successivement:



le 23, un érysipèle de la vulve (infection secondaire par les lochies de la déchirure périnéale). Cete érysipèle s'étend à la fesse et à la cuisse droite, prend une allure serpiginieuse, atteint la cuisse opposée.

2 juillet. — La plaque érysipélateuse occupait toute la cuisse gauche et dépassait le genou. Elle est couverte de phlyctènes. A cette date, on trouve un foyer de broncho-pneumonie pseudo-lobaire à la base gauche. Le 6 juillet, apparition d'une phlébite de la jambe gauche. Le 8, nouvelle poussée broncho-pneumonique. Le 11, la broncho domine la

scène. Cyanose, dyspnée, battements des ailes du nez. Décès le 12 juillet.

Autopsie. — Utérus assez gros. Endométrite. Un cotylédon placentaire détaché de la paroi nage dans le pus utérin. Pas de péritonite. Broncho-pneumonie avec foyer pseudo-lobaire à la base gauche. Grosse rate. Foie infectieux.

OBSERVATION XXI

(Correspondant aux souches Hém. Hém. et Hém. Lochies. Streptocoques non classés.)

Septicémie avec localisation phlébitique.

S..., née D... I-pare. Bassin aplati et généralement rétréci de 8,3 de diamètre utile. Grossesse gémellaire. Application de forceps sur le premier enfant, version sur le deuxième. Hémorragie de la délivrance. Frissons le lendemain de l'accouchement. Infection d'allures graves. Facies terreux, prostration. Température 41°8. Gros météorisme abdominal. Hémoculture positive (streptocoque hémolytique). Lochies fétides. Culture positive en streptocoques. On fait du sérum dès le début de l'infection. Le 21, la malade se plaint de douleurs dans la jambe gauche. Le 25, phlébite confirmée. La température persiste (38° le soir jusqu'au 8 juillet), apyrexie définitive à ce moment. Elle sort le 7 août, sans séquelles.

OBSERVATION XXII

(Correspondant aux souches Guill. hém. et Guill. Lochies. Streptocoques du type III.)

Endocardite infectieuse. — Méningite purulente.

Mme G..., 36 ans. Fait une fausse couche le 19 août. On lui fait un curetage chez elle. Elle entre le 25 août (cinquième jour de son infection), avec des signes d'endocardite infectieuse (I. M. Grosse rate). On trouve du streptocoque hémolytique.

lytique dans le sang et dans les lochies. La malade reste dix jours dans le service et meurt avec des symptômes de méningite.

On trouve à l'autopsie, outre l'endocardite infectieuse et une collection péritonéale rétro-utérine, une méningite purulente.

OBSERVATION XXIII

(Correspondant à la souche Bret. Streptocoque chromogène du type V.)

Entrée en avril 1922. Accouchement difficile. Forceps en ville, hémorragie. Entre avec 38°5. Pouls 150. Examen somatique négatif. Le 4 mai, état général grave. Température et frissons. Le 15 mai, masse annexielle droite. A gauche, masse cellulo annexielle rénitente. Le 18 mai, colpotomie. Amélioration, mais persistance de la température à 38°, régulièrement, avec état cachectique, amaigrissement très marqué. Le 30 mai, baisse progressive de la température. Part guérie le 26 juin.

OBSERVATION XXIV

(Correspondant à la souche 1. Streptocoque chromogène non classé.)

(Observation *in* thèse de MANTELIN. Lyon 1923 : *Arthrite sacro-iliaque aiguë puerpérale.*)

Accouchement normal, légère élévation de température le quatrième jour (38°), puis apyrexie. Seul, le pouls oscille autour de 100 jusqu'au cinquième jour. Le neuvième jour, frisson généralisé. Température 40°. Pouls 120. Hémoclture positive. Le dixième jour, douleur dans le membre inférieur gauche, qui se précise les jours suivants et se fixe au niveau

de l'articulation sacro-iliaque gauche. Signes d'arthrite à ce niveau, tous positifs. Un mois après l'accouchement apparition d'une escarre fessière. Six semaines après l'accouchement, la température redevient normale. Disparition des signes d'arthrite trois mois après.

OBSERVATION XXV

(Correspondant à la souche Nur. Streptocoque chromogène du type V.)

(Observation III, thèse de MANTELIN, Lyon 1923 : *Septicémie avec localisation sacro-iliaque.*)

29 ans. Accouchement le 7 janvier, dans le service du Docteur Gonnet, à la Croix-Rousse. Forceps dans l'excavation. Le dixième jour après l'accouchement, frisson. Température 40°. Pouls 120. Dyspnée. Prostration. Hémoculture positive. Le douzième jour, signes d'arthrite sacro-iliaque gauche. Chute de la température du 12 au 14^e jour, en même temps que s'atténuent les signes d'arthrite. Le quinzième jour, la température remonte, et apparition d'un gros abcès de la paroi latérale droite du vagin, renfermant un liquide purulent avec des streptocoques. Double escarre fessière.

L'état général s'altère de plus en plus, grandes oscillations thermiques, foie gros et douloureux, bruits du cœur assourdis, sibillances généralisées aux poumons. Mort le vingt-troisième jour dans un accès de suffocation.

Autopsie. — Liquide séreux dans les deux plèvres, foie congestionné : 2.800 grammes. Pneumonie double. Péricardite purulente, endocardite végétante sur la sigmoïde aortique antérieure gauche et sur la mitrale. Myocarde pâle et mou. Reins congestifs. Grosse rate : 280 grammes. Col utérin béant. Muqueuse utérine épaissie et tomenteuse. Arthrite purulente sacro-iliaque.

OBSERVATION XXVI

(Correspondant à la souche Laig. Streptocoque chromogène du type VI.)

Infection survenue à la Maternité de la Charité en juillet 1922.

Mme L..., 38 ans. Accouchement normal. Le quatrième jour après l'accouchement (5 juillet), frissons. Allures d'infection grave. Le 7, manie puerpérale à forme dépressive avec négativisme, refus d'alimentation, mutisme. Prostration très accentuée. Grosse rate. Durée de la période fébrile : 10 jours. Disparition de la manie le 12. Sort sans séquelles.

OBSERVATION XXVII

L'observation correspondant à la souche Dev., streptocoque chromogène du type VI, concerne une infection survenue à la Maternité de la Charité en janvier 1924. Infection puerpérale consécutive à une rétention placentaire. Forme légère, avec localisation pelvienne. Colpotomie. Guérison.

OBSERVATION XXVIII

Correspond à la souche Clem, streptocoque chromogène du type VI. Infection survenue à la Maternité de la Charité en juin 1923. Infection de forme moyenne. Guérison.

La souche Gaud, streptocoque chromogène du type VI, concerne un streptocoque trouvé dans les lochies d'une femme n'ayant présenté qu'une élévation à 38° un seul jour, après un accouchement normal à la Maternité de la Charité en août 1922.

OBSERVATION XXIX

Correspondant à la souche Saint-Roch. (Streptocoque non classé).

R. ép. B., 28 ans. Pas d'antécédents. A accouché le 18 janvier 1922. Suites decouches normales. Elle quitte la maternité de l'Hôtel Dieu, où il y avait une épidémie de fièvres puerpérales, 11 jours après l'accouchement. Quelques jours après, elle est prise brusquement de frissons, céphalées, nausées, vomissements, et rentre à l'Hôtel Dieu avec une température de 40°5. Examen de l'utérus négatif. Examen pulmonaire négatif. Le 7 février, M. Durand, chef de clinique, note température 40°3, pouls 140, respiration 52. Examen pulmonaire négatif. Grosse rate. Albuminurie, hémoculture. Streptocoque (souche 91). Du 8 février au 24 février, apparition de signes pleuro-pulmonaires, avec matité tournant dans l'aisselle, râles éclatants dans l'aisselle et souffle pleurétique en arrière. Le 8 février ponction, retire du pus à streptocoques. En même temps, râles et souffle tubaire à gauche. Donc broncho-pneumonie bilatérale et épanchement purulent droit. Etat général grave. Amaigrissement. Température élevée. Grosse dyspnée, gros foie avec teinte subictérique, escarre. De plus œdème du membre inférieur droit (phlébite).

Le 27 février on décide une intervention : résection costale pratiquée par le Docteur Durand, chirurgien de l'Hôtel Dieu. Il persiste plusieurs mois après l'intervention, une fistule pleurale et une température oscillante.

En septembre 1922, apparition et ouverture d'une tuméfaction à l'arcade crurale gauche. (Psoïte ou affection du petit bassin).

La malade reste cependant fébrile et reste dans le service où elle élimine dans les premiers jours d'avril, deux calculs rénaux après une douleur subite dans la région rénale droite. Dans la suite, on trouve tous les signes d'une dégénérescence amyloïde des reins. Elle meurt en septembre 1923.

OBSERVATION XXX

(Docteur VORON et Docteur PÉHU)

Phlébite de la grossesse. Suites de couches fébriles. — Streptococcie congénitale de l'enfant.

Vient en mars 1922, parce qu'elle a les jambes enflées. Début assez brusque. Quelques douleurs, pas de température. Signes de phlegmatia alba dolens. Grossesse de 8 mois.

Le 26 mars 1922 : signes d'infarctus du poumon. Point de côté. Quelques crachats sanglants. Foyer de râles sous-crépitants en arrière et à droite.

Le 21 avril, accouchement, suites de couches fébriles. Phlegmon du ligament large.

Enfant (observ. du docteur Péhu). — Dans la journée qui a suivi sa naissance, a présenté de la cyanose et une légère dyspnée, le 22 avril. Dyspnée à type inverse et cyanose. Mort le 24 avril.

Autopsie : Epanchement purulent pleural gauche, à streptocoque. Au poumon gauche, splénisation avec, à la coupe, alternance de zones rouges violacées et d'autres pourprées. Pas de pus, pas d'air. Légère splénisation du lobe inférieur droit.

Reins. — Contraste entre la substance corticale et le pourtour des pyramides qui toutes deux sont hémorragiques. Les pyramides sont serties par un liseré rouge sombre, tandis que la corticale est jaune clair. Rate, 10 gr.

OBSERVATION XXXI

(Service du Docteur VORON)

(Correspondant aux souches. Esp. A, B, C)

Infection à streptocoque précédant l'accouchement. Infection congénitale de l'enfant.

VI^e pare. Accouchement le 27 août, chez elle. Deux jours avant son accouchement, a eu des frissons et de la fièvre. A l'entrée, bon état général, ventre non ballonné. Utérus remontant à l'ombilic, dur, non douloureux. Lochies purulen-

tes, non fétides, fausses membranes sur le col. Streptocoque hémolytique dans les lochies (souche Esp. A). Le 9 septembre : frissons et légère atteinte de l'état général. Pâleur de la face, langue sèche. Au toucher culs-de-sac comblés, tendus et douloureux.

Dans le Douglas, bourrelet saillant, dur, haut situé. Cellulite périutérine. Le 20 septembre, la collection remonte jusqu'au-dessus du pubis.

Le 7 octobre, ouverture de la collection au niveau du canal inguinal droit. Le 29 octobre, la masse antérieure a fondu. Apyrexie.

Enfant. — Est malade depuis le début. Battement des ailes du nez. Pas de cyanose. Dyspnée expiratoire avec toux moniliforme. Obscurité respiratoire à droite. Mort à 3 jours.

Autopsie : Pleurésie purulente à droite, renfermant du streptocoque (souche Esp. B). Base droite atelectasiée. Elle semble ne pas avoir respiré. Sur le lobe moyen du poumon droit, quelques foyers de bronchopneumonie. A gauche, pas de foyers. Rate 10 gr. Sang du cœur hémolysé, renferme du streptocoque à l'examen direct et en culture (souche Esp. C.).

OBSERVATION XXXII

Fièvre puerpérale de gravité moyenne. Sérothérapie.

Accouchement spontané à terme le 18 avril 1924. Le troisième jour, température 39°, pouls 120, puis 40°5 pendant 10 jours. Injections de sérum à partir du quatrième jour (40 cc.) pendant 6 jours.

Le 25 avril, on sent au-dessus de l'arcade crurale droite une masse légèrement douloureuse à la palpation. Le 1^{er} mai, température 37°5, pouls 100. Le 3 mai, annexes droites augmentées de volume, aucun signe de collection. Le 8 mai, grande amélioration. Guérison.

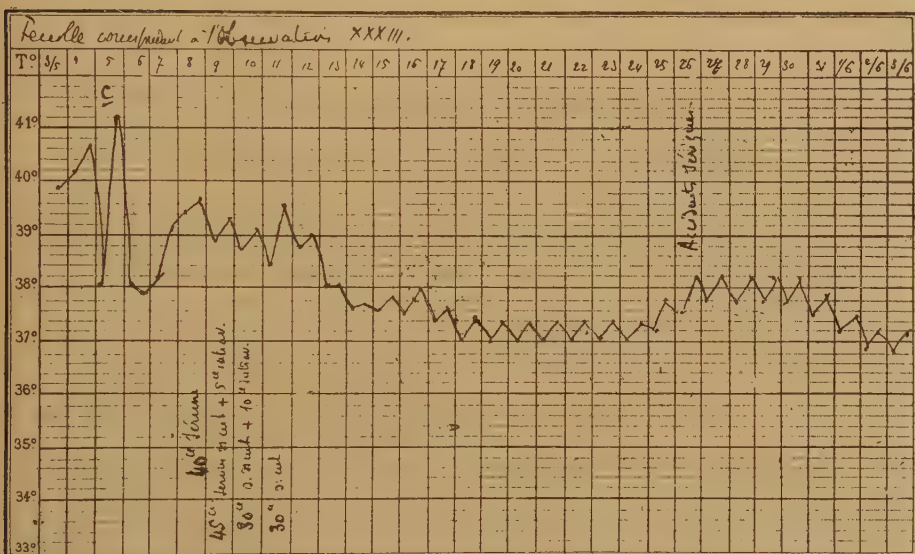
OBSERVATION XXXIII

*Infection post-abortum grave. Plaques érysipélatiformes.
Sérothérapie sous-cutanée et intraveineuse. Guérison.*

Entrée le 3 mai 1924.

D. règles fin décembre 1923. Depuis un mois et demi, pertes rouges avec caillots. Grosse hémorragie le 27 avril. Le 2 mai, la température monte à 40°. Entre avec température 40°. Le 5 mai, curage digital.

Le 7 mai, délire subit de demi-heure. T. 39°.



Le 8 mai, apparition de plaques érysipélatiformes au niveau de la face externe de la jambe gauche et de la face externe de l'avant-bras gauche. Arthrite métacarpo-phalangienne du médius gauche.

Le 9 mai, subictère, langue sèche, sérothérapie sous-cutanée et intraveineuse.

Le 10 mai, les plaques érysipélatiformes ne progressent pas; à leur place, au niveau de la jambe, un abcès semble

devoir se collecter; à la main, la plaque a regressé, 10 cc. sérum intraveineux.

Le 19 mai, après ouverture de l'abcès de la jambe et de l'abcès de fixation, la température est tombée.

Le 14 juin, départ. Guérison totale.

OBSERVATION XXXIV

*Infection puerpérale grave. Sérothérapie intraveineuse
et sous-cutanée. Guérison.*

Envoyée à l'hôpital où elle entre le 22 mai 1924 pour péritonite puerpérale.

Accouchement spontané le 15 mai. Le 20 mai frissons, sueurs. Température 39°5.

A l'entrée : Température 39°2, pouls 145, dyspnée 40. Langue sèche, ventre légèrement ballonné. Au cœur, bruit de galop.

On fait 40 cc. sérum antistrepto sous-cutané et 10 cc. intraveineux.

Le 23 mai, état stationnaire, polypnée moins vive, état général meilleur. La malade est plus calme, sérum 50 cc.

Au toucher, on sent un cordon traversant la base du ligament large (phlébite de la base du ligament large).

Le 24 mai, état général meilleur. Tension art. 8/5. On fait 40 cc. sérum sous-cutané et 10 cc. intraveineux.

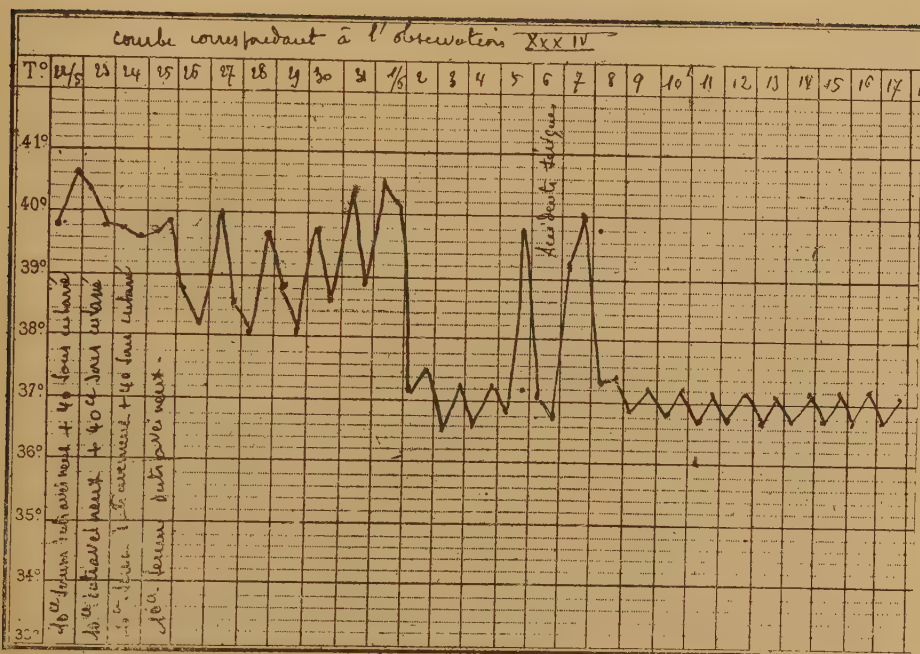
Le 25 mai, tension artérielle 9/5.

Le 31 mai, tension artérielle 12/6.

Le 6 juin, accidents sériques.

Le 10 juin, température 37°, cellulite pelvienne.

Le 25 juin, guérison.



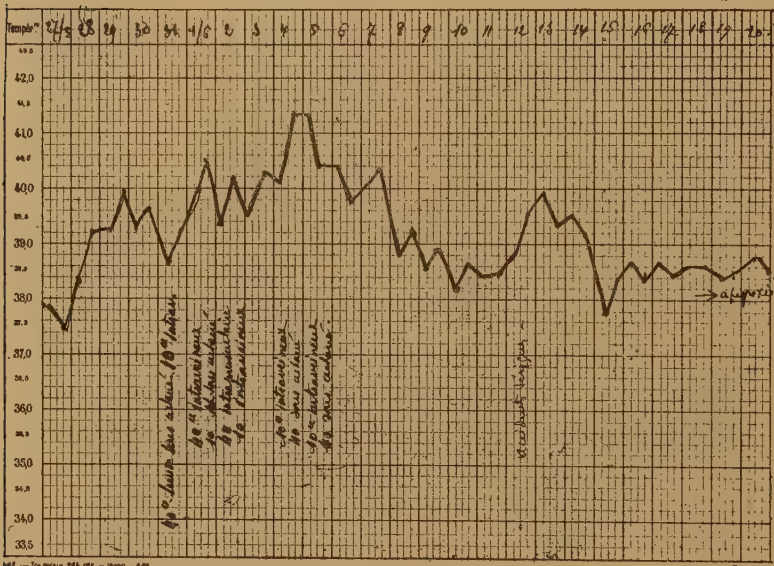
OBSERVATION XXXV

*Infection puerpérale de forme moyenne.
Sérothérapie antistreptococcique.*

Accouchement el 27 mai 1924. Le 31 mai, hémorragie abondante. On vérifie la cavité utérine qui ne renferme aucun débris cotylédonaire.

Le 1^{er} juin, frissons, délire. Le 5 juin, tuméfaction au toucher, dans le cul-de-sac droit.

Sort le 5 août guérie.



OBSERVATION XXXVII

*Fièvre puerpérale avec érythème scarlatiniforme.
Sérothérapie sous-cutanée et intraveineuse.*

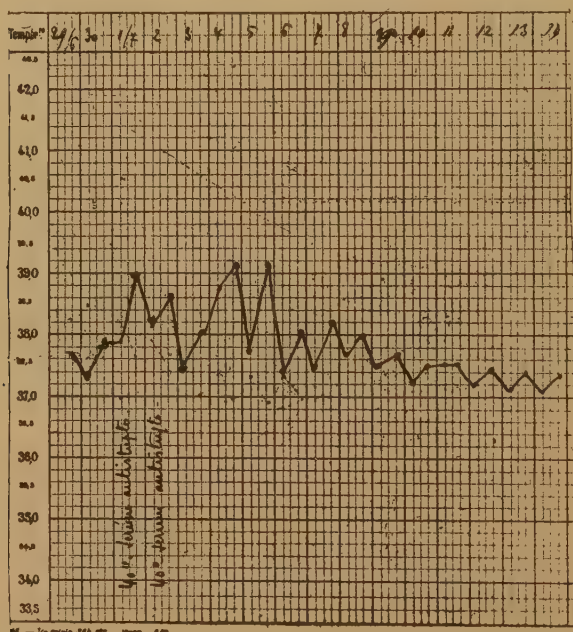
Accouchement le 20 juin 1924. Le 27 juin, fièvre et éruption scarlatiniforme généralisée. Langue peu décapillée. Gorge légèrement rouge. Pas de ganglions sous-maxillaires. Température 38°7.

Le 2 juillet, l'éruption a disparu.

Le 10 juillet, pas de desquamation. Bon état général. Il ne semble pas s'être agi d'une scarlatine.

OBSERVATION XXXVIII

Inertie utérine. Mort de l'enfant au cours du travail, craniotomie. Sérothérapie antistreptococcique (80 cc.).



OBSERVATION XXXIX

*Hémorragie de la délivrance. Délivrance artificielle.
Sérothérapie.*

Accouchement le 8 juillet 1924. Arrive dans le service en état d'anémie assez marquée. Pouls 140. Température 38°. Délivrance artificielle.

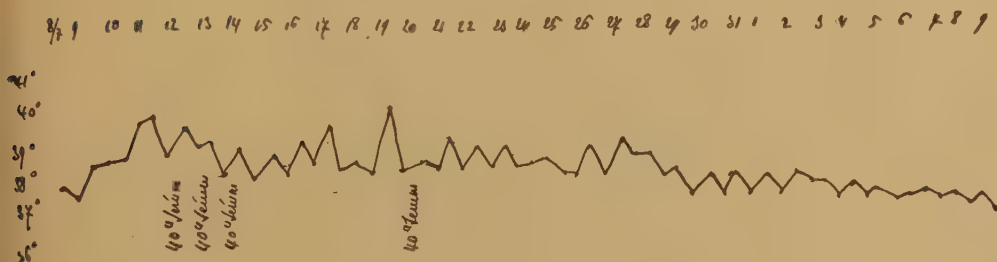
10 juillet : Température 38°5. Ventre légèrement météorisé.

11 juillet : Etat général très médiocre.

12 juillet : Pression, 12,5/5,5. Etat général meilleur.

13 juillet : Hémorragie de 300 gr. environ. Sérum anti-streptococcique.

Sort le 14 août guérie.



OBSERVATION IL

Infection puerpérale. Sérothérapie.

Accouchement le 6 juillet 1924. Forceps dans l'excavation. Déchirure du périnée. Hémorragie de la délivrance.

Deux jours après l'accouchement, frissons, température 40°.

A l'entrée : température 40°2, pouls 110. Abdomen météorisé, infection de gravité moyenne, sérum antistreptococcique.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI, RICHET, MONOD. — Ictère hémato-gène au cours d'une septicémie puerpérale (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 4 mars 1910).
- ACHALME. — Traité d'Hygiène Chantemesse et Mosny (Bail-lière, édit.). Considérations sur l'érysipèle (*Thèse de Paris*, 1892).
- AHFELD. — Berichts und Arbeiten aus der Klinik zu gries-sen. Leipzig, 1883.
- ANDREWS et HORDER. — Study of strept. pathogenic for Man. (*Lancet*, 1906, 708, 775, 852).
- ARLOING. — *C. R. Acad. Sciences*, 1884.
- ARONSON. — Untersuchungen uber strept. und antistrepto. (*Berlin. Klin. Untenshrift*; 1902, p. 1006, 907). — Win-tere untersuchungen über strept. (*Deutsche Med.Woch.*, 1903, p. 439).
- ASCHNER. — *Journ. of Infect. dis.*, t. XXI, 4 oct. 1917, p. 109.
- AVERY. — Diff. of hémol. st from human and daisy sources; particulary with méthylen blue. (*Abst. of Bakt.*, 1922, p. 31).
- AVERY et CULLEN. — The use of the final hydrogen ion con-cent in diff. of strep. hémol. and human and bovin types (*Journ. of exp. méd.*, février 1919, t. XXIX, p. 215, 234).

- AYERS et RUPP. — Abst. of Bakt., p. 381, ref. 83, 1922 (*Journ. of Inf. dis.*, 1923, n° 3, p. 202).
- AYERS, RUPP et MADGE. — *Journ. of Inf. dis.*, 1921, vol. 29, n° 3, p. 235.
- BALDWIN, LUCKE et REA. — A study of the hémolytic strepto in the throat and in empyema (*Journ. of inf. dis.*, 1919, p. 553).
- BAGINSKY et SOMMERFELD. — *Berlin. Klin. Woch.*, 1900, pp. 588-618.
- BAR. — De l'antisepsie en obstétrique (*Thèse d'agrégation*, Paris, 1883).
- BARD. — *Lyon Médical*, 1889.
- BARBIER. — *Arch. de Méd. expér.*, 1892.
- BARKLEY. — The serum treatment of puerperal sepsis (*Journ. of obst. and gynec.*, juin 1924, n° 6).
- BARNES. — Classif. of st. based of the correlation of result. of hémolytic fermentation and precipitine test (*Journ. of Inf. dis.*, 1919, vol. 25, p. 57).
- BEATTIE. — *State Med. Lon.*, 1922, 30-434-431.
- BEHRING. — Untersuchungen argebnisse ueber dem streptococcus (*Zeitsch. f. Hyg.*, 1891).
- BERGÉ. — Sur la pathogénie de l'ascarlatine (*C. R. Soc. de Biol.*, 15 déc. 1893, p. 101).
- BERGEY. — Different. of cult. of str. (*Journ. of Med. Research*, t. 27, 1912).
- BESREDKA. — Sérothérapie antistreptococcique (Médicaments microbiens Gilbert et Fournier, 2° édit., 1911). — Sérum antistreptococcique (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1904, p. 363). — De l'hémolysine streptococcique (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1901, p. 880).
- BESREDKA et DOPTER. — Contribution à l'étude du strepto au cours de la scarlatine (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1904, p. 373).

- Gabriel BERTRAND. — Guide des manipulations de chimie biologique.
- BEZANÇON et GRIFFON. — *C. R. Soc. de Biol.*, 12 mai 1898. — *Presse Méd.*, 20 août 1899.
- BIELING. — Methoden zur differenzierung der streptokokken und pneumokokken (*Centralb. für Bakt.*, 1921, LXXXVI, p. 257).
- BLAKE et CECIL. — *Journ. of exp. Med.*, t. XXXII, oct. 1920, p. 401-426).
- BLAKE. — The classif. of streptococci (*Journ. Med. Research*, 1917, XXXVI, p. 99).
- BOYER. — *C. R. Soc. de Biol.*, 9 mars 1918, 229.
- BORDET. — Contribution à l'étude du sérum antistrepto. (*Ann. de l'Institut Pasteur*, n° 3, p. 177). Traité de l'Immunité.
- BOUCHERON. — *C. R. Soc. de Biol.*, 21 nov. 1896, p. 933. Sérothérapie antistrept. (*C. R. Soc. de Biol.*, 23 oct. 1897, p. 917).
- DE BOVIS. — *Semaine Médicale*, 1906, 19 sept. (Bibliographie de la bactériologie de l'infection puerpérale).
- BRAILOWSKI-LOMKEVITZ. — *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1915, p. 379.
- BRAUN. — *Centralb. Bakt., Ite Abt. Orig.*, 1912. — *Centralb. Bakt., Ite. Abt. Orig.*, 1921, XII, 383.
- BRAUCH et GILL EDWARDS. — Specif. streptococcus agglutinines in concentrated scarlatinal serum (*Journ. of inf. dis.*, t. XXXIV, mars 1924, p. 209).
- BRETON. — De l'hémolysine produite par le streptocoque dans l'organisme infecté (*C. R. Soc. de Biol.*, 1903, p. 887).
- BROUHA. — Conception actuelle de l'infection puerpérale (Congrès de Strasbourg, 1923. *Gyn. et Obst.*, 1923, t. VIII).
- BROWN. — The use of blood agar for the study of streptococci. (*Monog. of the Rockefeller Institut for Medical Research*, 21 janv. 1919, Bibliographie).

- BUMM et W. SIGWART. — Untersuch über die Beziehungen d. st. zum puerp. fieber (*Beitr. z. geburts u. Gynaek.*, 1904, p. 3).
- BURGUBURN. — *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol.*, 1892, XXV, 5-6.
- BUEKHARDT. — *Arch. f. gynak.*, 95, p. 552.
- BURNET et WEISSENBACH. — *Bull. de l'Institut Pasteur*, t. XV, 15 nov. 1918, p. 657 (Classification des streptocoques, Revue générale et bibliographie).
- CARPANO. — Azzione batteriotropo dei serum antistrepto. (*Ann. Igiene*, t. XXX, f. 3-4, 1920).
- CHARRIN et ROGER. — Application de la sérothérapie au traitement des affections streptococciques (*C. R. Soc. de Biol.*, 30 mars 1885, p. 224. *Soc. de Biol.*, 23 fév. 1895).
- CHAUVEAU. — Sur la septicémie puerpérale expérimentale (*Lyon Médical*, 1882, p. 272).
- CHAVANNE et PLANCHON. — *Bull. Soc. Obst. de Paris*, mars 1900.
- CHIPAULT. — Ostéom. à strepto. d'origine puerpérale (*Bull. Soc. Anat.*, 6 juin 1890, p. 280).
- CIUCCA. — De l'act. favoris. du froid sur l'inf. strept. expér. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 18 mai 1907, p. 883). — Sur présence fixateurs spécifiques dans sérum antist. (28 janv. 1909, *C. R. Soc. de Biol. de Bucarest*).
- COLIN. — *Traité des Maladies épidémiques*, 1879.
- COOK, VIRGINIA MIX, ETHEL CULVYHOUSE. — Hemotoxin production by the strep. in relation to its metabolism (*Journ. of inf. dis.*, 1921, n° 2, p. 93).
- CLAWSON. — Vaiete of str. wirth special reference to constancy (*Journ. of inf. dis.*, 1920, n° 2, p. 93).
- COLLE et MAC CALLUM. — *Journ. Am. Ass.*, 1918, p. 1147.
- COTTET. — Str. anaérobie des plaies de guerre (*C. R. Soc. de Biol.*, 1918, p. 6).
- Jules COURMONT. — *C. R. Soc. de Biol.*, 13 mars, juillet,

Jules COURMONT. — *C. R. Soc. de Biol.*, 13 mars, juillet, 11 décembre 1897, 25 janv., 5 mars, 15 juin 1898. *Congrès de Montpellier*, avril 1898. *Précis de Bactériologie*, Coll. Testut, édit. 1911. *C. R. Soc. de Biol.*, 17 mai 1890.

Paul COURMONT. — Séro-pronostic de la fièvre typhoïde (*Thèse de Lyon*, 1897). Valeur séméiologique de la réaction agglutinante (Rapp. du Congrès pour l'avancement des Sciences, août 1906). La sérothérapie (*Journ. de Méd. de Lyon*, 1920, p. 495).

Paul COURMONT et ROCHAIX. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1923, p. 784.
COZE et FELTZ. — *Gazette Méd. de Strasbourg*, 1869.

DAVIS. — *Journ. of inf. dis.*, 1912, p. 148, 1917, 21, p. 308.

DAVIS et RO^eENOW. — *Journ. of Am. Méd. Assoc.*, mars 1912.

DENYS. — Le sérum antistreptococcique (Louvain, 1896).

DENYS et VAN DE VELDE. — *Arch. Med. Exp.*, juillet 1897).

DESSE. — La séroth. antist. (*Thèse de Lyon*, 1897).

DERNBY. — Concentration optima en ions H. dans les milieux. (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1921, XXXIV, p. 277).

DEVAELE et SUGG. — *Centralb. für Bakter. I. O.*, 1905, 39, p. 324.

G.-F. DICK et D.-H. DICK. — The etiolog. of scarlet fever (*Journ. Am. Med. Assoc.*, 25 janv., 1924).

DOCHEZ, AVERY, LANCEFIELD. — Etudes sur la biologie du streptocoque (*Journ. exp. méd.*, 1^{er} sept. 1919).

DOCHEZ et GILLEPSIE. — Classif. biol. des pneumocoques par les réactions immunologiques (*Journ. of the Am. Med. Assoc.*, 1913, LXI, p. 727).

DOCHEZ et SCHERMANN. — The signifiante of streptococcus hemolyticus in scarlet fever (*Journ. Am. Med. Assoc.*, t. LXXXII, n° 7, p. 543, 16 fév. 1924).

DÖDERLEIN. — Die erfolge des Bak. Forschung in Eekennung verhüttung u. Behandlung des Kind bettfibers (*Deutsch Med. Woc.*, 1904, 30, p. 1793).

DONALDSON. — *Britische Med. Journ.*, 1917, I, p. 188.

- DOLÉRIIS. — *Thèse de Paris*, 1880.
- DOLÉRIIS et BOURGES. — St. à courtes chaînettes (*C. R. Soc. de Biol.*, 1893, p. 1051).
- DOPTER. — Sur l'agglutination des strept. recueillis chez les scarlatineux (*C. R. Soc. de Biol.*, 14 mai 1904, p. 787).
- DOPTER et SACQUÉPÉE. — Bactériologie (Baillièrè, édit., 1921).
- Mlle DUFENDORFER. — Bakteriologische untersuchungen des vulva und vaginalsekretes (*Thèse de Berne*, 1901).
- DUCLAUX. — Traité de microbiologie.
- DURAND. — Les types de bacilles diphtériques (*Thèse de Lyon*, 1921).
- DURAND et DUFOUR. — Sur l'entérocoque (*Ann. de l'Inst. Pasteur de Tunis*, 1923, t. XII, n° 20).
- DURAND et GIRAUD. — Les streptocoques chromogènes (*Ann. de l'Inst. Pasteur de Tunis*, 1923).
- DURAND et SÉDALLIAN. — Streptocoques et infection puerpérale (*C. R. Soc. de Biol.*, 24 mars 1923, n° 11, p. 791). — Classification sérologique du st. hémolyt. (*C. R. Soc. de Biol.*, 24 mars 1923, n° 11, p. 792).
- FABRE et BOURRET. — Dangers de l'inf. des f. en couches par porteurs sains de strept. (*Bull. Soc. Obst.*, 1909, *Bull. Obst. et Gynéc.*, 1910).
- FABRE et AMSTAD. — *Soc. Anat. Paris*, 16 mars 1905.
- FEHLEISEN. — Untersuchungen über Erysipal leitung Med. Geschligh zu Würtzburg, 1881. — Ueber die Zuchtung die erysipelkokken auf kunstlichen nach boden (*Deutsche Med. Woch.*, 1882, p. 553).
- FENESTRE. — *Thèse de Paris*, 1861.
- LE FÈVRE DE ARRIC. — Sur le taux des mononucléaires dans les sécrétions des plaies à strept. (*C. R. Soc. de Biol.*, 8 juin 1918, p. 559). — Streptocoques et opsonines (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1918, p. 827; 8 juin 1918, p. 605).
- FISSINGER, RANQUE et SENEZ. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1918, pp. 392, 531.

FISK et BURKY. — Study on the classification of streptococc.
(*Journ. Med., dis. Chicago*, 1922, 30, 128-140).

FLINGER. — *Journ. of inf. dis.*, 1915, 16, p. 327.

FLORAND et FIESSINGER. — Septicémie à strept. (*Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 11 nov. 1921, p. 1453).

FORSTER. — *Journ. of Bakt.*, n° 2, vol. 6, mars 1921.

FORGEOT, URBAIN, BROcq, ROUSSEUX. — Recherches sur le streptocoque gourmeux (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1921-1922-1923).

FOX et HAMBURGER. — *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1918, p. 1752.

FRAENKEL. — Ueber Med. Path. strepto, (*Münch. Med. Woch.*, 1905, 548, 1868; *Soc. Méd. de Berlin*, 1897).

FROMME. — *Arch. f. gynec.*, 1908, p. 1913.

GAY. — *Journ. Clin. Méd.*, 1918, 3.

GAY et RHODES. — Experim. strept. pneumonia. (*Journ. of inf. dis.* Sept. 1921, n° 8, p. 217).

GAY et MORRISON. — Clasmatoocytes in inf. (*Journ. of inf. dis.* Oct. 1923, n° 4, vol. 33).

GOLDMANN. — Studies on acute respiratory inf. (*Journ. immunol.* Baltimore, 1922, pp. 361-387).

GONNET. — Histoire d'une épidémie de fièvre puerpérale à strept. (*Lyon Médical*, 7 avril 1907). — Streptocoque pyogène et infection puerpérale (*Obstétrique*, janvier 1907).

GOENNER. — *Centralbl. für Gynâkol.*, 2 juillet 1887.

GORDON. — *Journ. of inf. dis.*, t. XXVI, janv. 1921, p. 29.—
The Lancet, 1903. — Suppl. Am. Rap. Local Cowert Board, 1902-1904. *J. State Med. London*, 1922, 30, 432-435.

GRATIA. — Actions diverses des microbes sur coagul. du sang (*C. R. Soc. de Biol.*, p. 1245, 1919).

GROMATOWSKY. — Immunis. contre érysipèle (*Ann. Inst. Pasteur*, 1893, p. 621).

- GUIRAUD. — Strept. dans l'eau de boisson (*C. R. Soc. de Biol.*, 1897, p. 155).
- GUÉNIOT. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1917, p. 395 à 606.
- GUTTMANN. — *Soc. Méd. Intern. de Berlin*, 20 juin 1887.
- GWINDER. — Untersuchungen über Mastitis streptokokken und ihre Differenzierung von Saprophytischen streptokokken (*Centralbl. f. Bak.*, 1912, 152).
- HAMBURGER. — *Journ. of Am. Med. Assoc.*, avril 1922.
- HAJALMAR HEIBERG — *Arch. of Pathol., and hys.*, 58, 1872.
- HANOT. — *Soc. Méd. Hôp.*, 1891.
- HAUCH. — Le diagnostic et la prophylaxie de la fièvre puerpérale (Congrès de la fièvre puerpérale, Strasbourg, 1923). (*Gynéc. et Obstétrique*, 1923, t. VIII, n° 1).
- HAUDUROY. — Streptocoques hémolytiques (*Thèse de Strasbourg*, 1922).
- HAUTEFEUILLE et SOULIÉ. — *C. R. Soc. de Biol.*, 11 mai 1918, p. 455.
- HAUTEFEUILLE. — *C. R. Soc. de Biol.*, 16 nov. 1918.
- HAWK. — *Practical Physiological Chemistry* (Philadelphia, édit. 1916).
- HAVEPS. — A biologic. classif. of hémol. st. (*Journ. of int. dis.*, vol. 25, 1919, p. 315)
- HEFFETER — Die neuen abkommliche des Chimins. (*Münch. Med. Woch.*, 1921, 68, 707-708).
- Von HELLENS. — Untersuchungen über streptolysin (*Centralb. Bakt. I Abt., Orig.*, 1913, XVIII, 652).
- HELME. — *Thèse de Paris*, 1885.
- HIRSCH. — *Handbuch der Pathologie*, 1860.
- HERAAEN. — Hemol. strep. in the throat. (*Journ. of inf. dis.*, t. XXVI, janv. 1920, p. 230).
- HOMEN. — Act. du strept. sur moelle (*C. R. Soc. de Biol.*, 23 mai 1896).

- HODGE et COHEN. — *Journ. of inf. dis.*, Chicago, 1922, 30, 400-417.
- HERROLD. — *Journ. of inf. dis.*, Chicago, 1922, 30, 80-85.
- HOPKINS et LANG. — Classif. of pathogenic st. by fermentation reaction (*Journ. of inf. dis.*, t. XV, 1914).
- HOPKINS et PARKER. — The effect of hemolytic st. on suspect an insuscept. animals (*Journ. of exp. med.*, t. XXVII, janv. 1918, p. 1).
- HOWELL. — *Journ. of inf. dis.*, 1918, 22, p. 230, t. XXII.
- HOLMANN. — *Journ. of inf. dis.*, 1914-15, p. 208 (*Journ. of Med. Research*, 1915, 34, p. 377).
- HUNSORN. — *Journ. of inf. dis.*, 1918, XXIII, p. 169.
- HURT et COHEN. — Comparatives Studies of coci isolated from poliomyelitis (*Journ. of inf. dis.*, t. LXXII, fév. 1918, pp. 169-175-182).
- LONGS. — *Journ. of inf. dis.*, avril 1921.
- IRONS et MARINE. — *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1918, p. 697.
- JANOT. — *Thèse de Nancy*, 1889.
- JOUHAND. — Caract. biolog. de l'entérocoque (*Thèse de Paris*, 1903).
- JENSEN. — *Bull. Ac. Royale Soc. Danemark*, 1910, 155.
- JONES. — Influence of variation of media on acide production by streptococci (*Journ. of expér. Med.*, p. 273, 1920).
- JOSUÉ et HERMANY. — *C. R. Soc. Biol.*, 1895, p. 871.
- JUPILLE. — Du pouvoir hémol. du strept. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1911, p. 918).
- KERMORGANT. — Variations morphologiques du strept. (*C. R. Soc. de Biol.*, 22 juill. 1922, p. 643).
- KENDALL, DAY, WALKER, RYAN. — The fermentat. react. of certain strept. (*Journ. of inf. dis.*, p. 188, 1919).
- KERNER. — Experimentation Beitrag zur Homolyse und zur agglutin. der Streptokokken, *Centralb. Bakt.*, I Abt. Orig., 1905, XXXVIII, 223).

- KINSELLA and SMITH. — *Journ. exp. med.*, 1918, 28, p. 169, t. XXII.
- KLIGIER. — *Journ. of inf. dis.*, t. XVII, 1918, p. 345. A study of the correlation of the aggl. and the fermentation reactions among the streptoc. (*Journ. of inf. dis.*, 1915, XVI, 327).
- KLAPP. — *Deutsche Med. Woch.*, in Berlin et Leipzig, 1921, 107, 1383-1384.
- KOLLE et HETSCH. — Bactériologie expérimentale (Edit. française, 1910, p. 324).
- KOCH. — Unterlungen aus den Kaiserl. gesundheitsamte, 1881.
- KRAKOWSKA et WITSCH. — Zur morphologie der Streptokokken (*Centralb. Bakt.*, I, t. LXXXII, 11 novemb. 1918, p. 264-269).
- Mme KRONGOLD-VINAVER. — *C. R. Soc. Biol.*, 6 mars 1920. — *Progrès Méd.*, 26 juillet 1921, p. 341. — Contribution à étude trait. inf. puerpérale par sérum (*Ann. Inst. Pasteur*, déc. 1921). (Bibliographie de la bactériologie du strept. dans l'infection puerpérale.)
- KROENIG. — *Centralb. f. gynâkol.*, 5 janv. 1894.
- KRUIF et M. IRELAND. — Streptolysin (*Journ. of inf. dis.*, t. XXVI, avril 1920, p. 285).
- KROVE. — *Lancet*, 1913, I, p. 64.
- KUFFERATH. — Sur les laits infectés par le strept. de la mammité des vaches laitières (*Ann. Inst. Pasteur*, p. 167, 1921).
- KURTH. — *Berliner Klinische d. Wochensch.*, 1889, n° 45. Ueber die intersuch. der Streptokokken (*Arbeit. aus d. Kaiserl. gesund.* 1891, VII).
- DE LAVERGNE. — L'infection streptococcique (*Ann. d'Hygiène*, avril 1923, p. 205).
- M'LEOD. — On the hemolysin produced by pathogenic streptococci and the existence of antihemolysin in the ser. of normal and immunized animal (*Journ. Pathol. a. Bakt.*, 1912, XVI, 321, 1914; XIX, 392, 1915; 19, p. 392).

- LEGRAIN. — Septicémies au cours de l'évolution des blessures de guerre (*Thèse de Paris*, 1918).
- LENHARTZ. — Encyclopédie Nothnagel (*Wien.*, 1913).
- LEMOINE. — Sérum de Marmorek (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1897, p. 982).
- LERMOYEZ. — *Presse Médicale*, 1899.
- LÉVY. — *Virchows Archiv.*, 1917, Bd. LXXXVIII.
- LEVADITI. — *C. R. Soc. de Biol.*, 23 avril 1918, p. 606. Vaccination antistrept. des plaies de guerre (*C. R. Soc. de Biol.*, 9 nov. 1918, p. 965). — Sur l'état réfractaire acquis des plaies infectées de strept. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1918, p. 1059). — Action leucotoxique du st. des plaies de guerre (*C. R. de Biol.*, 16 nov. 1918, p. 1061).
- LEVADITI et DELVREZ. — Variation de la sensibilité au cours de l'évolution des plaies à strept. (*C. R. Ac. des Sciences*, t. 165, p. 144).
- LEWIS. — *Nord. Med. Arch.*, 1903.
- LIGNIÈRES. — *Recueil de Médecine vétérinaire* (30 mars 1896).
- Von LINGELSHEIM. — Exp. unters. über morpholog. ergensch. verschiedener Streptoc. (*Zeitsch. f. Hyg.*, 1891, X, et 1892, XII, in « Kolle et Wassermann », Handbuch der pathogenen microorganism. Iéna (édit. 1903, p. 111, 308).
- LISTER. — Réactions sérologiques des pneumocoques de diverses origines (Publ. du *South African Institute for Med. Research*, 22 déc. 1913). — Etude expérim. de vaccination préventive contre l'infection pneumococcique chez le lapin et l'homme. (Publ. du *South African Institute*, 1^{er} oct. 1916, 10 nov. 1917, Johannesburg).
- LUKOWSKI. — *Virchow's Archiv.*, LX, p. 488, 1874.
- LLYALL. — On the classification of the Streptococci (*Journ. Med. Research*, 1914, XXX, 487). — Observation on hemolysin production by the streptococci (*Journ. Med. Research*, 1914, XXX, 515).

- MAECHTLE. — Zur differenzierung der hämolytischen streptokokken mittels lezithin bouillon (*Centralb. Gynä.* 1911, XXXV, 388).
- MANDELBAUM. — Zu Streptokokkenfrage (*J. Hyg. u. Infections*, 1907-1908, 126).
- DE MARBAIX. — Etudes sur la virulence des strept. (*La Cellule*, 1892).
- MAROT. — *Thèse de Paris*, 1893.
- MARMOREK. — Sérum antistrept. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1895, p. 593). — Sur le streptocoque (*C. R. Soc. de Biol.*, 1895, p. 123). — Sur la toxine streptococcique (*Ann. Inst. Pasteur*, mars 1902, n° 3, p. 169 (*C. R. Soc. de Biol.*, 26 nov. 1896)).
- MASSINI. — *Soc. Méd. de Turin*, 1899.
- MAYGRIER. — Des formes d'épidémies d'infection puerpérale (*Thèse d'agrégation*, 1883).
- MEADER and ROBINSON. — Hémolyse du strept. (*Journ. of experim. Med.*, t. XXXII, p. 639, déc. 1920).
- MENDEL. — Inf. st. experim. (*C. R. Soc. de Biol.*, 17 juin 1922, p. 131).
- MÉRY. — Sur le sérum antistrept. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1896).
- MÉRY ET LORRAIN. — Sérum de Marmorek (*C. R. Soc. de Biol.*, 1896, p. 170-179).
- MEYER. — *Deutsche Med. Wochens.*, 1902, p. 72.
- MICHAEL. — *Centralbl. f. Bakt. I. T.*, t. XXXVI, p. 307, 1921.
- MISHALOW. — *Abst. of Bakt.*, 97, p. 36, 1922.
- MIRONOFF. — Immunis. des lapins contre le st. (*Arch. Med. experim.*, puill. 1893, p. 441).
- MORGENROTH, BIBERSTEIN, SCHUTZERD. — Dépression Immunitât (*Deutsche Med. Woch.*, 25 mars 1920, p. 337).
- MORAX. — *Thèse de Paris*, 1894.
- MOSER. — Congrès de Carlbath, *Wienet Klin. Woch.*, n° 41, 1902, p. 1033-1055.

MOSER et VON PIRQUET. — Centralb. f. Bakt., I Orig., t. XXXIV, 1903, p. 560.

MOSNY. — *Thèse de Paris*, 1889.

NAKAYAMA. — Agglutin. of streptococci. (*Journ. of inf. dis.*, 1919, t. XXIV, p. 489.)

NASTA. — Soc. Roum. de Biologie, 4 et 19 mai 1923. (*C. R. Soc. de Biol.*, p. 265.)

NEILL. — A comparison study of different types of streptococci. (*Abst. of Bakt.*, 32, ref. 88.)

NEISSER et WECHSBERG. — *Münch. Med. Woch.*, 1901, N° 18.

NEPVEU. — Soc. de Biol., 1870. (*Gazette médicale de Paris*, 1872.)

NETTER. — Soc. Méd. Hôp. de Paris, 1889.

NICOLAS, MOUTOT et GATÉ. — Septicémie à strept. (*Province Méd.*, 8 mars 1913.)

M. NICOLLE, — Les antigènes et les anticorps (1920).

M. NICOLLE et DEBAINS. — Sur les races de pneumocoques, avec remarques générales sur les antigènes. (*Acad. de Méd.*, 24 juin 1919). Etudes sur le pneumocoque (IX). Race de pneumocoques. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, avril 1920.)

M. NICOLLE, JOUAN et DEBAINS. — Note sur les bactéries inagglutinables. (*C. R. Soc. de Biol.*, LXXXI, 12 oct. 1918, p. 839.)

M. NICOLLE et CESARI. — Remarques sur le tirage des sérums thérapeutiques. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1921, p. 747, mai 1920.)

M. NICOLLE et Adél. BEY. — *Ann. Institut Pasteur*, 1907, p. 20.

NOBECOURT et GRIMBERT. — Sur un cas de streptococcémie. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 19 oct. 1917, p. 1037.)

NOCARD et MOLLEREAU. — Sur la mammite contagieuse des vaches laitières. (*Ann. Institut Pasteur*, p. 109, 1887.)

NORDEN. — Ueber dans Vorkommen von strept. in Blut bei erysipelas. (*Journ. Münch. Woch.*, XXXIV, 3, 1887.)

- OLMER et BÄCH. — *C. R. Soc. de Biol.*, p. 414, 27 avril 1918.
- OLMER et VUILLET. — Streptococcie pleurale. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 20 déc. 1918, p. 1212.)
- OLIVER and PERKINS. — *Journ. of inf. dis.*, 1919, I vol., 24.
- ORTH. — *Arch. f. Path. und. Pharmakol.*, 1873, p. 81.
- PASTEUR. — Discussion Acad. de Méd., 1874. (*Académie de Médecine*, 1880.)
- PAWLOWSKY. — Le microrg. de l'érysipèle. (*Berliner Klin. Woch.*, 1888, N° 6.)
- PETRUSKY. — Untersuchungen über inf. mit pyogenenkokken. (*Hyg. und Infect. Krank.*, 1894, XVII, 59-113 ; 1896, 485.) Entscheidungsversuche zur Frage der Specificität des Erysipelstrept., 1896, 142.
- PHILIBERT et LEGRAIN. — Streptococcies. (*Traité de Médecine*, Sergent, Ribadeau-Dumas, Babonneix.)
- PILOT et DAWIS. — Hemolytic st., in tonsil. (*Journ. of inf. dis.*, 1919, p. 386.)
- PITOT. — *Thèse de Paris*, 1873.
- RAMONT et VERGELOT. — *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, p. 143, 8 fév. 1918.)
- Mlle RAPHAEL. — De l'immunité antipneumococcique. (*Thèse de Paris*, 1916.)
- RATHERY et DU CASTEL. — Septicémie à strept. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 24 janv. 1919, p. 27.)
- RENAUD. — Immunité antistrept. (*C. R. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 6 mai 1921.)
- RICORCHON. — Sur la pathogénie de la scarlatine. (*C. R. Soc. de Biol.*, 30 déc. 1893.)
- ROGER. — Act. des prod. sol., du strept. de l'érysipèle. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1892, 4 juillet, p. 539.) Etude du strept. (*Revue de Médecine*, 1892, p. 929.) Infl. paral. vasomotrice sur érysipèle. (*Soc. Biol.*, 3 mai 1890, 2 nov. 1890.) (*Traité de Médecine*, Roger, Vidal, Teissier, 1920, Masson, édit., article streptocoque.)

- ROQUE. — Leçon magistrale faite à l'Hôtel-Dieu de Lyon le 23 avril 1923.
- ROSENOW. — *Journ. of Inf. dis.*, 1920, p. 649, 492, 504, 557, 567.
- *Journ. of Inf. dis.*, 1918, t. XXII, p. 313, déc. 1923, p. 531, 1914.
- ROSENBACH. — Microorg. in bei Wandidjok kränk. des Menschen Wiesbaden, 1884.
- ROST. — Streptokokkenserum als prophylaktikum erysipel. (*Münch. Med. Woch.*, 23 avril 1918, p. 449.)
- ROSENBERG et SCHUTZER. — *Deutsche Med. Woch.* Berlin et Leipzig, 1921, p. 47, 1317, 1320.)
- ROCHAIX. — Milieux à l'esculine pour différencier strept. et entéro. (*C. R. Soc. Biol.*, t. XL, p. 771.)
- RUEDIGER. — *Journ. of inf. dis.*, 1906, III, 663, 1916, III, 755.
- *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1905, 44, p. 198.
- RUTH et STONE. — The bactericidal action of rabbit bile on certain strains of strept. (*Am. Journ. of Ag.*, t. II, janv. 1922, p. 67.)
- RUSSEL et HERROLD. — A study of st. from. Postgonnorrhéal Prostat. inf. a quantitative méthode of aggl. and absorption. (*Journ. inf. dis.*, Chicago, 1922, 30, 80, 85.)
- SACHS. — *Monastcher Geburt. gynak.*, 1910, XXXI, 741.
- SACQUÉPÉE. — Ictère grave streptococcique. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 5 fév. 1919, p. 165.)
- SALGE et HASENKNOF. — *Münch. Med. Woch.*, 1902, 49, p. 1729.
- SALOMON. — *Central. für Bakt. O. I.* 47, 1908.
- SAVOR. — *Beitrag z. Geburt. u. Gyn.*, 1899, II.
- SCHLESINGER. — *Zeit. f. Hyg.*, 1903, vol. XLIV, p. 422.
- SCHMITT et BROWN. — *Journ. med. Eesearch.*, 1913, XXXI, 453, 1916, XXIV, 315.

- SCHOTTMULLER. — Die artencherdung der für den Menschen pathogenen streptok., durch blutagar. (*Münch. Med. Woch.*, 1903, 1849 ; 1905, 34 ; 1910, 647-697.)
- SÉDALLIAN. — Fermentation de l'arbutine par le strept. (*C. R. Soc. Biol.*, 1924.)
- SÉGALL. — *Pathologica*, t. XI, 1^{er} janv., 1919, p. 3-18.
- *Centralb. Bakt. I Orig.*, t. LXXXI, 31 mai 1918, p. 289-317.
- SEKIGUCHI. — *Journ. of inf. dis.*, 1917, 21, p. 475.
- STEVENS, BRADY, WEST. — Relat. virulence et hémolyse. (*Journ. of exp. med.*, t. XXXIII, fév. 1921.)
- STONE. — The bacterial action of rabbit. (*Preced. Soc. of exp. Biol. a med.*, t. XVIII, 13 oct. 1920, p. 34.)
- SMILLIE. — *Journ. of inf. dis.*, 1917, 20, p. 45.
- TAVEL. — *Deuts. Med. Woch.*, 1903, 950-979.
- THALMANN. — Strept. kranlungen in der Armee. (*Centralb. f. Bakt.*, It. Ab. 1910, 240.) Werhere mittelhungen über Strept. (*Centralb.*, 1911, 481.)
- THIERCELIN. — *C. R. Soc. de Biol.*, 30 mai 1903.
- THIERCELIN et JOUHAUD. — *C. R. Soc. de Biol.*, 20 juin 1903, 6 juin 1903, 13 juin 1903.
- TISSIER. — Recherches sur la flore bactér. des plaies de guerre. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1916, N° 12, p. 681 ; 1917, p. 160.) *Thèse de Paris*, 1900.
- TISSIER et Y. DE TRÉVISE. — Action du strept. sur gélatine. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. LXXXIII, 7 fév. 1920, p. 127.)
- TISSIER et GASHING. — Recherches sur la fermentation du lait. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1903.)
- TRICOIRE. — *C. R. Soc. de Biol.*, 28 fév. 1920, 13 mars 1920, 10 juill. 1920.
- THRO. — *Journ. of inf. dis.*, 1914-1915, p. 234.
- THYOSSA. — *Journ. of Immunology*, t. V, 20 janvier 1920.

- TRUCHE. — Préparation et propriétés des sérums antistreptococciques. (*Acad. Méd.*, 17 juin 1919.) Etudes sur le pneumocoque. (*Ann. Inst. Pasteur*, fév. 1920.)
- TRUCHE, COTONI, Mlle RAPHAEL. — Pneumocoques et pneumococcies. (*Publications de l'Inst. Pasteur*, 1920.)
- TUNNICLIFF. — Observation on the spread and persistence of the hemolytic streptococcus to scarlet fever. (*Journ. of inf. dis.*, t. XXIX, juillet 1921.) (*Journ. of Am. med. Assoc.*, 1920, t. LXXV, p. 1339.)
- UFFENHEIMER. — *Münch. Med. Woch.*, 1907, p. 2471.
- VAN DE VELDE. — *Arch. Med. Exp.*, juillet 1897.
- VAUTRIN, SPILLMANN, GANZINOTTI. — Article Erysipèle. (*Dict. Dechambre.*)
- VALENTINE. — *Abs. of Bakt.*, 1922, p. 31, ref. 82.
- VALENTINE et KRUMWIEDE. — *Abst. of Bakt.*, 1922, p. 29, ref. 81.
- VALENTINE et MISHULOW. — *Journ. Immunol. Balt.*, 1920, 6, 301-328.
- VEILLON. — *Arch. de Méd. exp.*, 1894.
- VERGER et BRANDEIS. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1907, p. 913.
- VAUCHER et WÖRINGER. — Septicémies. (*Encyclopédie scientifique*, 1924, Doin, édit.)
- VORON, DURAND et SÉDALLIAN. — *Bull. Soc. Obst. de Lyon*, 1923, p. 307.
- VINCENT. — Assoc. bac. typhique et strept. (*Ann. Inst. Pasteur*, p. 141, 1893.)
- VIGNALON. — *Thèse de Paris*, 1892.
- WEISSENBACH. — *C. R. Soc. de Biol.*, 12 oct. 1918, p. 819 ; 8 juin 1918, p. 559 ; 11 mai 1918, p. 491.)
- WEAVER. — *Journ. of inf. dis.*, 1904, p. 91.
- WEHRING et MARVEDEL. — Ueber gast. durch anareobe st. (*Münchener Med. Wochensech.*, 1915, 27 juil., p. 1023-1025.)

- WIDAL. — Etude sur l'infection puerpérale. La phlegmatia alba dolens et l'érysipèle. (*Thèse de Paris*, 1888-1889.)
- WIDAL et BEZANÇON. — Insuffisance des caractères morphologiques pour différencier les strept. (*Arch. Méd. Exp.*, mai 1896.) Myélites expérimentales. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1896.)
- WOLLMANN, URBAIN, OSTROVSKY. — *C. R. Soc. de Biol.*, 2 déc, 1922, p. 1139.
- DE WEYNE et G. RICHEY. — *Experim. pneum. (Soc. Exp. Biol. et Méd.*, 18 déc. 1918.)
- WEINBERG et NASTA. — Sur les hémolysines dans l'inf. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1920, p. 690.)
- WHRIGHT. — Principes d'immunisation. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1923, p. 607.)
- WURTZ. — Dictionnaire de chimie.
- YOUNG and CROSS. — On the krutine reporting of types of st. (*Analyse in Abst., of. bacter.*, 1923, p. 87.)
- ZAENGMEISTER. — *Deutsche Med. Woch.*, 1909, 35, p. 427, 1910, 37, p. 1268.
- ZOGICHESS. — *Centr. f. Bakt.*, I. O., 1904, 36, p. 692.
-

TABLE DES MATIERES

Chapitre I. — Introduction.....	15
La découverte du streptocoque.....	16
Unicité des streptocoques.....	18
Pluralité des streptocoques.....	20
Tentatives de classification.....	22
Les divers streptocoques.....	24
Origine des souches étudiées.....	29
Chapitre II. — Morphologie et culture.....	31
Morphologie.....	31
Culture.....	33
Isolement.....	38
Diagnostic.....	40
Conservation.....	49
Chapitre III. — Pouvoir hémolytique.....	53
Moyens d'étude.....	54
Caractère.....	55
Nature.....	59
Classification basée sur l'hémolyse.....	60
Chapitre IV. — Culture en présence des hydrates de carbone.....	65
1. Fermentation.....	65
Technique de recherche.....	70
Résultats.....	73
2. Action des hydrates de carbone sur les caractères des streptocoques.....	75
Streptocoques chromogènes.....	76
Chapitre V. — Agglutination.....	81
Technique.....	89
Cultures préalables.....	89
Préparation des sérums.....	91
Agglutination.....	96
Saturation des agglutinines.....	97
Résultats.....	100
Agglutination.....	100
Saturation des agglutinines.....	102
Classification en types.....	106
Microbes à antigènes complexes.....	108

Chapitre VI. — Pouvoir pathogène et virulence.....	115
Virulence expérimentale.....	115
Septicémies.....	118
Ostéites et arthrites.....	118
Myélites.....	119
Erysipèle.....	121
Broncho-pneumonie.....	122
Toxines.....	122
Persistance du streptocoque.....	124
Exaltation de la virulence.....	124
Streptococcies humaines.....	129
Chapitre VII.— Epidémicité des infections à streptocoques	137
Auto-infection puerpérale.....	143
Constatations sur une épidémie étudiée.....	146
Chapitre VIII. — Le sérum antistreptococcique.....	153
Immunité antistreptococcique.....	154
Les sérums antistreptococciques.....	156
Préparation du sérum....	168
Emploi thérapeutique.....	171
Améliorations éventuelles.....	172
Conclusions.....	177

DOCUMENTS

Origine des souches étudiées.....	183
Fermentations sucrées.....	186
Agglutination et saturation des agglutinines.....	187
Types sérologiques.....	198
Observations.....	209
Bibliographie.....	231
